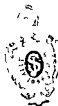
DIE INAPPARENTE VIRUSINFEKTION UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE KLINIK



SPRINGER VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1957

Printed in Germany

Druck Wiesbadener Graphische Betriebe GmbH, Wiesbaden

DIESE SCHRIFT BAUT IN GRUNDSÄTZLICHEN ZÜGEN

AUF DER LEHRE VON

PROFESSOR DR ROBERT DOERR

UND

PROFESSOR DR CHARLES NICOLLE

AUF

SIE IST DEM ANDENKEN DIESER FORSCHER GEWIDMET

Vorwort

Der hier niedergelegte Versuch einer zusammenfassenden Darstellung des Problemes inapparenter Virusinfektionen wurde sowohl durch die Ergebnisse eigener zurückliegender experimenteller Arbeiten als auch durch interne Diskussionen der Freiburger Universitäts-Kinderklinik angeregt. Eine nähere Befassung mit der Materie ließ erkennen, daß das behandelte Phänomen bisher vielfach unverdient geringe Beachtung gefunden hat, überdies zeigte es sich, daß die Bezeichnung „inapparente Infektion“ häufig sehr uneinheitlich verwendet wurde. Die Bearbeitung des gewählten Themas mußte es sich deshalb vordringlich zur Aufgabe machen, unter ordnender Zusammenstellung des einschlägigen Schrifttums den *Begriff* der inapparenten Infektion als abgrenzbare Besonderheit unter anderen Verlaufsformen infektiöser Geschehen von dem Ballast zahlreicher Fehl-Interpretationen zu befreien. Beweise für inapparente Abläufe von Virusinfektionen und gleichsinnig verwertbare Hinweise liegen heute in großer Zahl — bisweilen allerdings als wenig beachtete Nebenbefunde — vor. Dieser Umstand allein verbietet die Annahme, daß die hier angeführten und verarbeiteten Literaturangaben das gesamte behandelte Gebiet lückenlos erfassen. Die vorliegende im März 1956 abgeschlossene Darstellung erhebt überhaupt nicht den Anspruch, eine umfassende und detaillierte Abhandlung des gesamten bisher gewonnenen Wissensgutes über inapparente Virusinfektionen und der sich daraus ergebenden Fragen zu sein. Sie ist vielmehr als eine Skizze der wesentlichen Umrisse des behandelten Problemes angelegt, lediglich einige dem Autor besonders charakteristisch erscheinende oder folgeträchtige Einzelzüge wurden eingehender behandelt. Eine derartige Einschränkung schien erlaubt, da es bei der Abfassung dieser Schrift im Wesentlichen darum ging, die Bekanntschaft des Lesers mit dem Problem der inapparenten Virusinfektion zu vermitteln bzw. zu vertiefen.

Herrn Professor Dr. W. Keller, der mich zur Bearbeitung des behandelten Problemes ermutigt hat, möchte ich an dieser Stelle besonders herzlich danken. Ferner gilt mein verbindlichster Dank Herrn Professor Dr. P. Hauduroy (Lausanne), Herrn Dr. med. K. H. Jaeger (Solco-Chemie, Basel), Herrn Dr. med. H. Schadewaldt (Ciba AG, Wehr in Baden) und Herrn Professor Dr. O. Westphal (Wander AG, Säckingen) für die liebenswürdigen Hilfeleistungen bei der Beschaffung schwer

I. Die inapparente Infektion als Form der Reaktion des Wirtes auf den Erreger

1. Einleitung und Geschichtliches

Als dynamische Grundlage zahlreicher Krankheiten wurde in der hippokratischen und galenischen Lehre der Antagonismus zwischen exogenen Schädlichkeiten (Kontagium sowie Katastasis eines Miasma) und der besonderen jeweiligen Reaktionslage eines befallenen Individuums (Krasis und Protokatartisis) angesehen. Grundsätzlich läßt dieses Dogma Raum für die Vorstellung, daß in einer besonderen Situation die Auseinandersetzung zwischen den sich bekämpfenden Kräften erscheinungsarm und — nosologisch betrachtet — harmlos verlaufen kann. Es gehört beispielsweise zu einem alten ärztlichen Erfahrungsgut, daß künstlich übertragene Pocken einen weniger lebensbedrohenden Verlauf zu nehmen pflegen als die spontane Erkrankung; dies teilt ein Gedicht des 10.—11. Jh. n. Chr. aus der Schule von Salerno [*376*] mit:

> Ne pariant teneris variolae funera natis,
> illorum venis variolas mitte salubres.
> Seu potius morbi contagia tangera vident
> aegrum aegrique halitus, velamina, lintea, vestes,
> ipseque quae tetigit male pura corpora dextra.
>
> (Damit die Pocken nicht den Tod der Kinder bewirken, schicke in ihre Gefäße Pockenstoff hinein. Freilich ist es besser, daß sie vermeiden, den Ansteckungsstoff der Krankheit zu berühren. Wer das Bettzeug, die Kleider und schlecht gereinigte Körper berührt . . . .)

Ebenfalls wurden immer wieder Beobachtungen darüber bestätigt, daß im Verlaufe einer Seuche eine Anzahl von exponierten Personen nicht für die jeweilige Krankheit empfänglich zu sein schien oder aber daß die überstandene Krankheit vor neuerlichem Befall schütze. So heißt es bei THUKYDIDES [*401*] über die (wahrscheinlich Fleckfieber bedingte) Pest in Athen: „. . . denn zweimal befiel die Krankheit nie jemanden, wenigstens nicht in tödlicher Weise." Und CANTACUGENUS [*124*] berichtete über die Pest in Konstantinopel, daß „. . . die wenigen, welche entrinnen konnten, wurden nicht wieder von der Krankheit ergriffen, sondern waren in Sicherheit." Auch von der Pest des JUSTINIAN (531 bis 580 n. Chr.) wurde durch EVAGRIUS [*185a*] mitgeteilt, daß „. . . auch solche

welche sich auf alle Weise bemühten, den Tod zu finden wegen des gänzlichen Verlustes ihrer Kinder oder ihrer Angehörigen, und welche sich deshalb in aller Weise der unmittelbarsten Berührung mit den Kranken preisgaben, wurden — gleichsam als hätte sich die Krankheit ihrem Willen entgegengestellt — nicht ergriffen." Ein für unsere heutigen Vorstellungen gut erklärbares Phänomen ist uns von COLLE [*137*] von einer oberitalienischen Pestepidemie (1348—1350) überkommen; dieser Arzt beobachtete, daß Gerber, Latrinenarbeiter und Diener der Herbergen fast vollkommen von der Krankheit verschont blieben („Coriarii qui latrinas exportant, hi etiam, qui xenodochiis inserviunt et locis foetore gravi molestis omnes fere a peste immunes conspiciebantur"). COLLE erklärte dieses Faktum damit, daß das eine Gift das andere bekämpfen und vernichten könne („venenum enim debelatur, arcetur et expellitur").

Auch in der neueren vorbakteriologischen Zeit wird die Annahme von Varianten zahlreicher kontagiöser Krankheiten in Richtung erscheinungsarmer Verlaufsformen — wenn auch sehr beschränkt — durch Berichte erfahrener Ärzte bestätigt. So schrieb z. B. CH. G. JORG [*335*] im Jahre 1826 über den Scharlach: „Durchläuft das Scharlach nicht die verzeichneten drey Stadien, wie es geschieht, wenn sich kein Exanthem auf der Haut entwickelt, so behandeln wir dasselbe so, wie ich es bisher angedeutet habe, denn die entzündliche Periode bleibt in einem solchen Fall nicht ganz aus; wenigstens stellt sich doch die Entzündung im Halse ein und es behält auch, während diese dauert, das Fieber den entzündlichen Charakter. So gewiß es aber eine wirkliche Scharlachkrankheit ohne ein Exanthem giebt, so oft beruht unsere Meinung von der gänzlichen Abwesenheit der Entzündung in der Haut in Täuschung." Und in der Abhandlung „Über die Menschenpocken" von GREGORY [*251*] 1837 heißt es: „Man kann es als ein allgemeines Gesetz aufstellen, daß die Susceptibilität für die Pocken in allen Lebensaltern gleich groß sey. Indessen kommt es oft vor, daß ein Individuum zu einer Zeit seines Lebens der Ansteckung widersteht, zu einer anderen nicht. Manche Konstitutionen ziehen diesen Keim still und unvermerkt in sich, andere *zeigen sogleich große Reaktion.*" *Ganz überwiegend ging* die ärztliche Beurteilung solcher und gleichsinniger Situationen dahin, daß ein derartig bland reagierender Organismus nicht die Kraft aufbrachte, sich mit der angreifenden Schädlichkeit gehörig auseinanderzusetzen. Dies läßt sich unter anderem aus der Interpretation klinischer Beobachtungen von TISSOT [*688*] *entnehmen, der 1772 ebenfalls über die Pocken folgendes* schrieb: „Wenn nun das Geblüt durch das eingedrungene Gift (der Pocken), und durch die Schärfe, so dadurch erzeugt worden, verdorben ist, so bemüht sich die Natur aus allen Kräften, sich desselbigen zu entladen und es nach der Haut zu treiben, und dieses geschieht eben in

dem Augenblicke, da alles dazu vorbereitet ist Gemeiniglich ist dieser Trieb der Natur hinreichend, oft ist er allzu heftig, und nur gar selten ist er allzuschwach — Die Falle, wo er allzuschwach ist, sind gar selten, besonders (sind sie) auf dem Lande, und schwer zu erkennen "

Die Kritik an solchen Vorstellungen kann aus der Abhandlung uber die Masern des bereits zitierten J Ch G Jörg (1820) entnommen werden Wir finden da

„*Mehrere Praktiker wollen auch ein Masernfieber ohne Exanthem* wahrgenommen haben Denke man sich aber von dieser Krankheit den Hautausschlag weg und man behalt nichts, als eine sehr heftige ca tarrhalische Affection nebst einer leichten Augenentzundung Da aber die heftigen catarrhalischen Leiden mit betrachtlichem Fieber und einer leichten Rothung der Augen im kindlichen Alter sehr haufig vorkommen und besonders zu solchen Zeiten, wenn die Masern epidemisch grassieren, kleinere und großere Kinder sehr oft befallen, so frage ich, wodurch der Arzt in den Stand gesetzt wird, das Masernfieber ohne Exanthem als solches zu erkennen und von dem gewohnlichen katarrhalischen Fieber zu unterscheiden? Auch wollen Mehrere sogenannte falsche Masern, die in einem kurzeren Zeitraume verliefen und keine Abschuppung der Oberhaut zur Folge hatten, beobachtet haben "

Und die geringe Bedeutung welche im arztlichen Denken jener Zeit mitigierten bzw subklinischen Verlaufsformen kontagioser Krankheiten beigemessen wurde ist aus einer Erorterung von J Wendt [735] aus dem Jahre 1835 uber eine Scharlachentstehung *ohne* Kontagium ersicht lich Es heißt dort , Es ist uberhaupt kaum zu erklaren, wie dieser Umstand (die ‚Selbstentstehung der Krankheit) den Ärzten so fremd bleiben konnte, daß sie sich lieber die großte Muhe gaben, einen einzelnen, als sporadische Form ausgebrochenen Scharlach auf die paradoxeste und unwahrscheinliche Form durch Ansteckung zu erklaren als freimuthig zu gestehen daß die Erscheinung dieser Krankheit in einzelnen Fallen von einem Contagio ganz unabhangig ist Und der gleiche Autor schrieb in seinem Lehrbuch der Kinderkrankheiten uber die Pocken „Die Be hauptung daß es ein Pockenfieber ohne Ausschlag gebe, welches ebenfalls vor fernerer Ansteckung schutzt, ist eine fast bei allen Exanthemen und Phlegmasien der Haut gewagte Hypothese, welche keine reine und unbefangene Erfahrung fur sich hat, und im Grunde ein Widerspruch ist Was wurde man von einem Schriftsteller sagen welcher behaupten wollte, daß es einen Durchfall ohne alle Ausleerungen giebt, wenn auch andere bei Durchfallen vorkommenden Zufälle dabei stattfanden? Die krankhafte Metamorphose in dem Hautgebilde constituiert zwar nicht das Wesen aber bedingt die sich der Wahrnehmung darstellende Form "

Die neuen Erkenntnisse welche die mikrobiologische Ära mit sich brachte, wurden in deren Fruhzeit mit einem Vorurteil belastet daß

dadurch daß mit ihrer Berucksichtigung Einblicke in Prozesse gewonnen werden konnen welche ihrerseits wiederum fur die Klinik wichtig sind

2 Begriffsbestimmung und Definition der inapparenten Infektion

In seiner Monographie Naissance vie et mort des maladies infectieuses beschreibt Ch Nicolle [*500*] im Jahre 1933 den Effekt einer Übertragung von Blut eines fleckttyphuskranken Menschen auf Meerschweinchen Die Beobachtungen werden wie folgt zusammengefaßt je me trouvais donc avoir decouvert chez certains cobayes l existence d une forme du typhus impossible à reconnaitre meme au thermomètre et cependant semblable dans sa nature et son évolution au typhus le plus net Le typhus sans symptômes montre en effet l incubation caracteristique de la maladie (c est à dire que le sang du cobaye apyretique ne devient pas virulent avant le cinquième jour de l inoculation) il a son évolution typique (c est à dire son nombre de jours pendant lequel le sang est virulent) sa terminaison (cessation de la virulence du sang) et à la suite de la guerison on observe une immunite d ordinaire légère et de courte durée ce qui est bien naturel après une infection aussi réduite mais de meme nature et parfois de même longueur que celle qui suit le typhus febrile Nicolle nennt diese Form der Auseinandersetzung zwischen Meerschweinchen und R Prowazeki — und damit wird diese Bezeichnung mit diesen Worten erstmalig ausgesprochen — *infection inapparente* Wir begegnen von diesem Zeitpunkt an diesem Begriff haufiger in der franzosischen Literatur [*80 273—275 422 431 462* u a] im letzten Jahrzehnt ist er auch in die anglo amerikanische Terminologie ubergegangen [*204 256 285 312 597* u a m]

Die inhaltliche Erfassung dieses Begriffes ist aber schon vor Nicolle im Experiment belegt Im Jahre 1925 hat Reiter [*566 567*] bei Untersuchungen einer klinisch unterschwellig verlaufenden Infektion der Maus mit Recurrens spirochaten bzw chemotherapeutischer Hemmung der Versuchstiererkrankung bei kraftigem Immunisierungseffekt von der symptomlosen stummen Infektion gesprochen Die Anerkennung des *unmerklichen Kontaktes mit den spezifischen Antigenen* [*589*] ist im deutschen Schrifttum von Kleinschmidt [*378*] fixiert und in den bedeutenden epidemiologischen Arbeiten von Friedemann [*211—213*] Gottstein [*244—246*] v Pfaundler [*538*] De Rudder [*587—589*] u a m die unumgangliche Voraussetzung fur die Begriffe der unterschwelligen Immunisierung (Degwitz De Rudder) der latenten Durchseuchung (Friedemann) der spontanen Immunisierung (Lereboullet) der stillen Feiung (v Pfaundler) oder der latenten Immunisierung (De Rudder) Die Verfolgung der hierbei zugrunde

liegenden Vorgänge trat aber — so sehr ihre Bedeutung für den betroffenen einzelnen Menschen anerkannt und hervorgehoben wurde — bei den genannten Autoren gegenüber dem Interesse an den epidemiologischen Auswirkungen derartiger Phänomene zurück. Dieses Übergewicht konnte eine Ursache dafür sein, weshalb die „inapparente Infektion" als Bezeichnung für den jeweiligen, klinisch unterschwellig verlaufenden Einzelfall einer Wirts-Erregerauseinandersetzung im deutschen Sprachgebrauch so spärlich zu finden ist. Eine Identifizierung *der „stillen Feiung" und deren Synonyma mit der „inapparenten* Infektion" ist aber auch nicht korrekt. Die „stille Feiung" bezeichnet einen epidemiologisch besonders interessierenden Typ eines klinisch symptomlosen Immunisierungsgeschehens. Es tritt hierbei — ärztlich betrachtet — die ideale Form eines Kontaktes zwischen einem empfänglichen Wirt und einem Erreger mit pathogenen Potenzen ein. Vielfach, doch nicht immer, handelt es sich dabei um eine echte „inapparente Infektion", darüber wird noch zu sprechen sein. Es kann, wie ebenfalls noch gezeigt werden soll, auch keineswegs für alle Verläufe einer inapparenten Infektion das Postulat eines Idealvorganges beansprucht werden. Im allgemeinen Sprachgebrauch wird außerdem mit „stiller Feiung" häufig ein temporärer *Zustand* einer unmerklich erworbenen Immunität bezeichnet, welchem allerdings oft eine inapparente Infektion vorausgegangen ist.

Eine weitere Ursache der seltenen Nennung der „inapparenten Infektion" liegt noch in folgendem begründet: Die Phänomene, welche ein derartiges Geschehen beinhalten, haben Aufnahme in das Begriffsbild der „latenten Infektion" (DOERR) gefunden. Mit „latenter Infektion" wird nach DOERR ganz allgemein die symptomlose Besiedelung eines Organismus oder eines seiner Teile durch einen Erreger bezeichnet. Die Inkubationszeit einer Infektionskrankheit ist als zeitlich begrenzte Latenzphase in diesen Begriff in gleicher Weise einbezogen wie die cyclischen, während der ganzen Dauer ihres Bestehens „latent" bleibenden Infektionen und klinische Infektionszustände, bei welchen ein Umschlag von der Latenz in schwere Krankheitsformen durchaus möglich ist — z. B. die akute lymphocytäre Choriomeningitis von Mensch und Tier [*25*: *695—698*] oder die Infektion mit dem *Theiler*-Virus der Maus [*682*, *683*, *511*, *512*]. Die „schlummernden" oder „ruhenden" Infektionen mit Erregern in abgekapselten Herden gehören ebenso in diese Kategorie wie die durch unspezifische Provokation aktivierbaren latenten Virusinfektionen mit dem Kaninchen III Virus [*528*, *574*: *575*], mit dem „virus endormi" der Drosophila [*273—275*, *434*, *435*], dem Polyedervirus der *Bombyx mori L.* [*412*, *412a*], dem „Virus S" der *Kaninchen* [*327*: *328*] *u. a. m.* *Auch die Träger* („*Trägertum* ist der latente Infekt in seiner epidemiologischen Auswirkung" — DOERR

[166]) — sowie die Ausscheider (Das Ausscheidertum ist der Zustand der latenten Infektion Durchseuchter — BELLER u BIELING [59]) — werden diesem Sammelbegriff unterstellt

Der Begriff der latenten Infektion im Sinne DOERRS nimmt in der besonderen Form der Latenz als cyclischem Prozeß — welcher innerhalb einer relativ kurzen und gesetzmäßigen Frist mit dem Untergang der Erreger (mit der Autosterilisation des Wirts) endigt und für welchen die latente Dengue das latente Fleckfieber die Masernäquivalente durchseuchter oder schutzgeimpfter Kinder und das Diphtheriebazillenträgertum als Beispiele herangezogen werden — die infection inapparente nach NICOLLE in wesentlichen Merkmalen als Teilbereich in sich auf Diese wird definiert als *maladie aigue septicemique qui a son incubation son evolution caracterisee par le pouvoir infectant du sang ou d un autre organe qui a sa guerison et qui laisse a sa suite une immunite plus ou moins durable* Unausgesprochen und als unumgängliche Voraussetzung bleibt dabei allerdings daß diese maladie aigue ohne bzw nur mit sehr flüchtigen und uncharakteristischen Syptomen abläuft NICOLLE spricht nun seinerseits von einer infection latente er bezeichnet auch hier — gänzlich anders als DOERR — eine besondere Reaktionsform des infektiösen Geschehens diese sei nämlich ein état subaigu ou chronique dans lequel le porteur conserve sans en souffrir antérieurement et qui est susceptible de reprendre de la virulence pour le porteur lui même ou de se transmettre à d autres individus Auch hier handelt es sich um eine besondere Gegebenheit eines Wirt Erregerverhältnisses welches in den breiten Latenzbegriff DOERRS als Teilbereich eingeht

Die Festlegung des Begriffes inapparente Infektion welche wir auf NICOLLE [500 501] begründen ist natürlich eine Entscheidung darüber von welchem Standpunkt aus das System der Wirts Erregerbeziehungen überblickt werden soll und hängt auch davon ab inwieweit es überhaupt überblickt werden *kann* In unserem Falle ist die Basis die Klinik Für den Kliniker ist es wesentlich ob ein infiziertes Individuum die klinische Erkrankung durchmachen muß um sich einen Schutz gegen eine Wiederholung dieses Vorganges zu erwerben fernerhin ob auch bei subklinisch ablaufenden infektiösen Prozessen unterschwellige Läsionen eintreten oder ob eine Feiung nach natürlicher Infektion auch auf anderem also rein immunologischen Wege d h rein funktionell ohne eine erkennbare morphologische Veränderung oder ohne klinische Symptome zu erlangen ist Bei dieser Frage überschneiden sich schon die Interessen von Klinik und prophylaktischer Medizin Der Entschluß das weite Feld der Gegebenheiten Tatsachen und Folgerungen aus dem Blickwinkel des Klinikers betrachten zu wollen ist eine subjektive Entscheidung über das Objekt — der willkürliche Hieb durch den gordischen Knoten dessen Einheit damit aufgelöst wird

Außer einer inhaltlichen Definition der „inapparenten Infektion" bedarf es aber zunächst einer eindeutigen terminologischen Festlegung. Dies ist um so mehr erforderlich, als die klinische Infektionslehre HÖRINGS [*299*] das Ordnungssystem einer Erfassung der Erreger-Wirtsbeziehungen erneut umgruppierte. Nach HÖRING ist die „inapparente Infektion" eine „latent bleibende Krankheit", die „latente" — d. h. ohne alle auch nur mikroskopische Folgen bleibende — Infektion wird dagegen einer Symbiose gleichgesetzt.

Die Gefahr einer Verwirrung droht hierbei schon durch die Überschneidung der gewählten Wortbilder. Sie wird zusätzlich verstärkt durch Nennung von Beispielen, welchen HÖRING [*299*] das Signum der „inapparenten Infektion" aufprägt. Er schreibt über chronische Infektionskrankheiten (z. B. Tuberkulose und Syphilis), daß sie der Kategorie cyclischer Allgemeininfektionen zuzuordnen seien; derartige Erkrankungen würden sehr langsam verlaufen und würden „auf diesem Wege oft nur zu noch latenter Krankheit (infection inapparente)" führen. Eine solche Interpretation ist mit dem Postulat NICOLLES nicht identifizierbar. Zum ersten paßt die *chronische* Infektionskrankheit nur sehr bedingt in die Formel der „maladie *aigue*" hinein und zum zweiten besteht ein erheblicher Gegensatz zwischen der „nur noch latenten Krankheit" und der „maladie qui a sa *guerison*". Eine latente Syphilis kann, ohne daß es zu ernstlicheren Tertiärmanifestationen kommt, ohne Heilung weiterbestehen; das gleiche gilt sinngemäß auch für die Tuberkulose und andere analoge Situationen. Sicherlich liegt eine echte Ausheilung derartiger Infektionen im Sinne einer Autosterilisation des Wirtes im Bereich der Möglichkeiten (siehe bei KELLER u. SCHOMERUS [*363*]). Das bedeutet aber, unter Außerachtlassung der Verlaufscharakteristik („aigue" oder „chronisch"), nicht mehr, als daß eine solche Infektion im besonderen Falle und obenhin betrachtet einmal die Bedingungen für die „infection inapparente" im Sinne NICOLLES erfüllen könnte; weitere Einschränkungen, die sich aus einer genaueren Betrachtung des Fragenkomplexes ergeben, sollen an anderer Stelle besprochen werden. Hier beschränken wir uns nur auf den noch möglichen Einwand, daß nach NICOLLE lediglich die Heilung der *Krankheit* und nicht die Ausmerzung der Infektion (die also im Zustande eines Trägertums *weiterbestehen konnte) zu fordern sei; dem muß* entgegengehalten werden, daß ein solcher Zustand wiederum nicht *dem* entspricht, was HÖRING selbst als „inapparente Infektion" — nämlich als eine „latent bleibende *Krankheit*" — bezeichnet, sondern was bestenfalls in seine Kategorie der „latenten Infektion" (siehe oben) hineinpaßt.

Es scheint — um dies vorwegzunehmen — ein Widerspruch darin zu bestehen, daß für den Begriff der „inapparenten Infektion" in der Definition von NICOLLE das Faktum der Krankheit so nachdrücklich

berechtigt die Diskrepanz zwischen dem für Kinder ermittelten Kontagionsindex von 37% [246] bis 40% [589] und dem viel höheren Prozentsatz positiver DICK-Reaktionen [158] zu der Annahme [138, 557], daß ein großer Teil derartiger Infektionen stumm verläuft. Auch wenn man die fatalen typhösen Darmperforationen aus scheinbar voller Gesundheit in diesen Fragenkomplex nicht aufnimmt, so bleiben die Salmonellenausscheidungen in der Umgebung typhöser Erkrankungsfälle sowie Titeranstiege der Widalschen Reaktion bei gesunden Personen ein ebenso bekanntes wie seuchenhygienisch bedenkliches Faktum [609]. Und endlich gilt das von zahlreichen Untersuchern [258, 379, 514, 686 u. a. m.] bewiesene Phänomen der symptomlosen Immunisierung gegen Diphtherie als Musterbeispiel für die „Stille Feiung" v. PFAUNDLERS [558, 559] bzw. des „cyclisch-latenten Infektionsprozesses" (DOERR).

Jedoch auch hier melden sich bei näherer Betrachtung der Sachlage ernstliche Bedenken an. Es kann dabei zunächst außer acht gelassen werden, daß eine Diphtherieinfektion keineswegs obligat eine Immunität hervorbringen muß [492] und daß bei typhösen Infektionen einer Immunisierung die Abheilung — infolge einer intracellulären Unangreifbarkeit der Salmonellen [486, 487] — nicht mit Sicherheit folgt und somit in derartig gelagerten Fällen die Forderungen für eine inapparente Infektion nicht erfüllt werden. Vielmehr sind einige grundsätzliche Einwände in Rechnung zu stellen. Sie seien am Beispiel der Diphtherie erläutert. Wenn zwar die Bakteriämie bei manifesten bzw. bei Todesfällen schwereren Diphtherieerkrankungen bewiesen ist [26, 216, 336, 549, 742, 744], so steht andererseits die direkte Bedeutung der von einer lokalen Gegenwart der Diphtheriebakterien unabhängigen Toxinwirkung für die diphtherischen Schäden auf Grund experimenteller Ergebnisse [210, 278, 280, 602 u. a. m.] gleichfalls fest.

Die Immunkörperbildung ist nun ebenfalls eine Reaktion des betroffenen Organismus auf eine Toxineinschwemmung. Einer obligaten Gegenwart lebender Erreger bedarf es bei diesem Prozeß hingegen nicht, das beweist schon die immunisatorische Wirksamkeit der Toxoidverabreichung. Der Anstoß zu einer Immunisierung konnte also grundsätzlich von einer Resorption des als Antigen wirksamen Toxins ohne gleichzeitige Invasion der Erreger selbst ausgehen; hierzu mußte auch die Situation eines Trägerzustandes genügen. Man kann nun zwar einräumen, daß die für eine Immunisierung ausreichenden Antigenmengen nur bei Vorliegen einer echten Infektion — bei der Diphtherie also der durch eine Schleimhautläsion ermöglichten lokalen Herdbildung — aufgebracht werden konnten; dann bedeutet aber die Anerkennung des lokalen Infektionsherdes immer noch nicht, daß eine Septicämie eintritt. Sie *kann* — wie gesagt — eintreten, sie ist aber zumindest keineswegs obligat.

nachgewiesen. Zur Anerkennung einer echten inapparenten Infektion ist aber dieser Nachweis erforderlich oder soll gefolgert werden können. Und wenn auch die Bedingungen zu dieser Anerkennung lediglich auf eine erwiesene Lokalreaktion eingeschränkt werden, so bleibt immer noch der Einwand zu berücksichtigen, daß bei einem reinen Trägertum die Immunisierung durch resorptive Toxinaufnahme nicht ausgeschlossen ist. Sinngemäß gilt das gleiche für die Scharlachimmunisierung durch Erythrotoxinresorption in der Folge einer Streptokokkenbesiedlung von Schleimhäuten oder auch einer Salmonellen-Toxineinschwemmung ohne die typische Ausbreitung der Typhuserreger. Damit ergeben sich für die Erfüllung der Definition einer inapparenten Infektion und deren Beweisbarkeit auch hier weitestgehende Einschränkungen und die Notwendigkeit einer genauen Analyse jedes Einzelfalles. Dies entspricht aber im wesentlichen derjenigen Situation, wie sie bereits für die übrigen bakteriellen Infektionen dargestellt worden ist. Die bisherige Diskussion hat uns nunmehr auf einen Punkt hingeführt, von welchem aus die bereits ausgesprochene Behauptung, eine stille Feiung sei nicht mit einer inapparenten Infektion a priori identifizierbar, näher begründet werden kann. Bei Auseinandersetzungen zwischen empfänglichen Wirten und Mikroorganismen mit einer selbständigen Vitalität ist die inapparente Infektion stets die Gesamtheit eines, wenn auch im wahren Sinne des Wortes bis zur Unkenntlichkeit abgeschwächten, septicämischen Infektionsprozesses. Die stille Feiung hingegen stellt einen Immunisierungsvorgang dar, welcher nicht obligat die unmittelbare Auseinandersetzung eines Erregers mit einem Wirtsorganismus voraussetzt, sondern lediglich auf einem reinen Antigeneffekt der Toxine von Erregern aufgebaut sein kann.

Ganz anders ist die Sachlage bei Infektionen mit Erregern, deren Wirksamkeit an einen obligaten Zellparasitismus gebunden ist — also bei Virus- und Rickettsieninfektionen. Hierbei ist ein Reaktionskontakt in jedem Falle mit einer Infektion in dem engen Sinne einer Aufnahme des Agens in das milieu interne des Wirtes gleichzusetzen. Da die Mehrzahl kurzfristig ablaufender Virus- und Rickettsieninfektionen einen cyclischen Charakter mit einer — wenn auch bisweilen nur ganz flüchtigen — virämischen Phase hat und mit einer Autosterilisation enden, und da außer dem bei solchen Auseinandersetzungen erwiesenermaßen häufig ernstliche Störungen des Normalverhaltens infizierter Individuen ausbleiben, so eröffnet sich hier ein weites und vor allen Dingen besser überblickbares Feld der inapparenten Infektion in der vorgetragenen Definition. Für derartige Erreger—Wirtsbeziehungen ist die Anerkennung bzw. der Nachweis einer inapparenten Infektion auch schon dadurch erleichtert, daß einem symptomlosen Immunisierungsvorgang, welcher bei Prozessen der in Frage kommenden Ätiologien mit Antikörperanstiegen und besonders

Über ein aufschlußreiches Massenexperiment — wobei die Existenz einer inapparenten Infektion durch unbeabsichtigte Steigerung einiger Fälle in das Stadium der manifesten Erkrankung gezeigt wurde — berichteten SUTTON u. BROCKE [613]. 327 Personen waren durch insgesamt 1174 Inoculationen mit einer als Menschen-apathogen deklarierten, immunologisch hoch wirksamen Vaccine von Venezuelanischer Pferde-encephalitis geimpft worden. Es traten bei dieser Aktion 14 klinische Encephalitisfälle auf; hierbei konnte — entgegen den bis dahin verbindlichen Angaben, daß bei einer solchen aktiven Immunisierung eine Virämie nie nachzuweisen sei — in 7 von 10 dieser Erkrankungen das Virus zwischen dem 1. und 5. Tag p. inocul. aus dem Blut isoliert werden. Eine Infektionsmöglichkeit außer durch die Vaccinierung wurde für alle Fälle verneint. Auch im Gefolge einer Infektion von Rhesusaffen mit dem Virus der Pferde-Encephalitis ist ein stummer Kontakt durch den vom 4. Tag nach der Infektion nachweisbaren Gehalt des Serums an neutralisierenden Antikörpern dokumentiert [324]. Einen weiteren Modellbeweis für eine inapparente Infektion liefern MORRIS, O'CONNOR u. SMADEL [490]. Bei Cynomolgusaffen konnte nach i.v. Inoculation des russischen Frühjahr-Sommer-Encephalitis-Virus eine mehrtägige beträchtliche Virämie und nach etwa 1 Woche ein Anstieg spezifischer Antikörper festgestellt werden, ohne daß die Tiere krankhafte Erscheinungen gezeigt hatten.

Die inapparente Infektion mit einem encephalitogenen Virus ist ebenfalls durch Untersuchungen von WHITNEY [740] bestätigt: nach den Angaben dieses Autors verläuft eine Infektion frisch isolierter Stämme von Choriomeningitis-Virus bei Säuglingsmäusen ohne Krankheitszeichen und hinterläßt einen Immunitätsschutz, während ausgewachsene, nicht latent durchseuchte Mäuse stets hochempfindlich im Sinne der Ausbildung einer manifesten Erkrankung sind. Über ein gleichsinnig altersabhängiges Verhalten bei einem Kontakt zwischen der Maus und dem Lansing-Poliomyelitis-Virus berichtete SABIN [595].

Von dem Phänomen unterschiedlicher pathogener Effektivität eines encephalitogenen Virus auf verschiedene Wirtsspecies macht auch die Veterinärmedizin bei aktiven Immunisierungsmaßnahmen Gebrauch. So propagieren ALEXANDER u. DU TOIT [10] — um nur wenige Beispiele zu nennen — den neurotropen Maus- und Meerschweinchen-adaptierten Virusstamm der Pferde-Encephalitis als Vaccine für Pferde und Maulesel und SMITHBURN [633] benutzt das gleiche Verfahren für die experimentelle Vaccinierung mit Rifttalfieber-Virus. Auch eine Immunisierung gegen die Newcastle-Krankheit des Geflügels [296] beruht auf diesem Prinzip. Bei diesen Maßnahmen ist allerdings im Auge zu behalten, daß auch hier — wie schon mehrfach gesagt — die echte Infektion bewiesen und von der Antigenwirkung allein abgegrenzt werden muß. Eine Nutzung der inapparenten Infektion für Vaccinierungszwecke liegt

aber zweifellos bei Simultan Impfungsverfahren gegen virale Tierseuchen wie z B bei der Maul und Klauenseuchenimpfung [725] vor

Fur die Virusinfektionen des Respirationstraktes konnen auch Beispiele inapparenter Infektionen genannt werden Nach den Untersuchungen von HIRST [294 295] von WANG [727] von MATSUMOTO u Mitarb [463] sowie von FRIEDEWALD u HOOK [214] werden Ei oder Frettchen passierte also nicht Maus oder Hamster adaptierte Grippe Viren in der Maus oder Hamsterlunge ohne jegliche Lasion multipliziert Die gewebliche Irritation und der pathogene Effekt treten dann in der 4 bis 6 bzw nach MATSUMOTO u Mitarb bei dem CAM 2 M Stamm des A Typs in der 9 fortlaufenden Lungenpassage abrupt auf Allerdings fehlen fur den sicheren Beweisantritt der inapparenten Infektion hier ausreichende Immunitatsprufungen

Bisher sind wir davon ausgegangen daß die jeweilige Infektion durch den willkurlichen Eingriff der Inoculation sicherstand Die Aufdeckung *asymptomatischer naturlicher Infektionen bzw deren Annahme auf* Grund einer vermehrten Exposition bei Nachweis einer immunologischen Reaktion der exponierten Individuen vermehrt den Einblick in die Fragen der inapparenten Infektion Auch fur diese Gegebenheiten seien einige Beispiele aufgefuhrt

Eine Isolierung von Coxsackie Viren und der Nachweis von Anti *korpern gegen diese Agentien gelingt nach den Mitteilungen zahlreicher* Autoren [*54 142 143 145 338 364 471 662 720a 726* u a m] bei gesunden Personen und besonders in der Umgebung von entsprechenden Erkrankungsfallen haufig DALLDORF hat diese Tatsache mit dem Ausspruch apostrophiert daß we are in the anomalous position of having discovered the cause of a disease before discovering the disease eine *gleichsinnige Beurteilung mit dem Schwergewicht auf der klinischen* Bedeutung außern WINDORFER u SCHRICKER [*748 749*] wenn sie mit Nachdruck auf die rudimentaren Krankheitsbilder in der Umgebung typisch Erkrankter hinweisen

Die gleiche Situation liegt bei Infektionen mit dem Poliomyelitis Virus vor Wenn hier die These vom Überwiegen des Infektionsablaufes ohne *typische paralytische Krankheit auch* keineswegs neu ist so haben doch jungere Untersuchungen von BODIAN u PAFFENBARGER [91] BROWN u AINSLIE [108] HOWE u BODIAN [316] LÉPINE [421] MCCLURE [466] MALHERBE [456] MELNICK u LEDINKO [477] PAVILANIS u FRAPPIER [525] PAUL MELNICK u RIORDAN [522] RAMOS ALVAREZ u SABIN [559] SIEGEL GREENBERG u STONE [625] TRASK PAUL u VIGNEC [694] WENNER u *Mitarb [736 739]* und vor allem von HONIG u Mitarb [304] sowie von HORSTMANN u Mitarb [310—312] ein ausgezeichnetes Beweismaterial fur die Existenz unterschwelliger Poliomyelitisvirus Infektionen

Viruserkrankungen (z. B. Masern, Pocken, Mumps, Virusencephalitiden, Poliomyelitis, Gelbfieber, Maul- und Klauenseuche, Psittakose, Grippe) gehen mit einer ausgeprägten lymphoidzelligen und plasmacytären Reaktion einher. Der Nachweis von lymphoiden Reizformen („Virocyten", SIEDE [622] u. a. m.) im Hämatogramm solcherart Infizierter ist ebenso wie das Auftreten der charakteristischen Zellformen bei Auseinandersetzungen mit lymphotropen Viren (akute infektiöse Lymphocytose, Rubeolen, Mononucleose, Hepatitis epidemica) in den allerseltensten Situationen — und auch nur in Verbindung mit anderen Hinweisen — ein verwendbares Argument zur Beweisführung einer inapparenten Infektion. Am ehesten gilt dies noch für die infektiöse Lymphocytose. Eine in diesem Sinne verwendbare Beobachtung sei hier angeführt. Von SCALETTAR, MAISEL u. BRAMSON [605] wurde in Zeiteinheit mit der manifesten Erkrankung eines 3jährigen Waisenhauspflegekindes an akuter infektiöser Lymphocytose mittels Umgebungsuntersuchungen an 154 Kindern dieser Anstalt in 16 Fällen eine klinisch asymptomatische Lymphocytose (Werte bis 80%) über etwa 5 Wochen Dauer nachgewiesen. Dem Kinderarzt ist andererseits die extreme Lymphopenie bei virusbedingten kindlichen Infekten der oberen Luftwege und die in der Rekonvaleszenz nachfolgende Lymphocytose ebenso geläufig wie Beobachtungen gleicher Art bei scheinbar nicht affizierten Kindern in der Umgebung solcher Fälle.

Es muß aber noch einmal betont werden, daß solche Befunde zwar einmal einen Fingerzeig für den Ablauf einer inapparenten Virusinfektion, nicht aber für deren ätiologische Beweissicherung liefern können; diese setzt die Erfüllung der KOCH-HENLE-RIVERSschen Postulate voraus. Außerdem ist bei dem Augenblicksbild einer gewöhnlichen Irritation jede Beurteilung über die heuristische Feststellung hinaus unangebracht. Erst die Klärung der Ätiologie und die Übersicht über den Prozeßablauf bzw. die retrospektive Auswertung gestatten die Einordnung solcher Geschehen in der Stufenfolge von dem inapparenten über den abortiven bis zum klinisch manifesten Prozeß.

4. Die Abgrenzung der inapparenten Infektion gegen andere Formen unterschwellig verlaufender Virusinfektionen

Ein Überblick über die Phänomenologie zahlreicher Virusinfektionen setzt unsere Bemühungen um eine Abgrenzung der inapparenten Infektion dem wiederkehrenden Einwand aus, daß eine Anzahl von Kontakten empfänglicher Wirte mit einer Reihe von Viren zwar durchaus ohne Krankheitserscheinungen verlaufen kann, dem Begriff der inapparenten Infektion jedoch nicht unterzuordnen ist. Zunächst soll einmal auf die Frage der *Berührungspunkte zwischen Trägertum und*

inapparenter Infektion eingegangen werden Nach DOERR [*166*] ist ein Träger — ganz allgemein gesprochen — „ein Individuum, welches in seinem Organismus krankheitserregende Keime beherbergt, ohne daß dieser Zustand in pathologischen Erscheinungen zum Ausdruck kommt", und DOERR fährt fort „in dieser weitesten Fassung deckt sich der Begriff des Trägertums mit der Definition der latenten Infektion " Nun haben wir bereits gezeigt, daß die „inapparente Infektion" im Sinne NICOLLEs in den Latenzbegriff von DOERR innerhalb der „Latenz als cyclischer Prozeß ' Aufnahme finden kann Damit wäre grundsätzlich die Verbindung der beiden Begriffe miteinander aufgezeigt Die Divergenz in der Bedeutung wird aber doch offensichtlich, wenn DOERR in der Weiterverfolgung seiner Begriffsbildung das Trägertum als „den latenten Infekt in seiner epidemiologischen Auswirkung" bezeichnet, die „inapparente Infektion" muß dagegen die auf den einzelnen befallenen Organismus bezogene „maladie aigue" bleiben Dies sind zwei voneinander unterscheidbare, wenn auch nicht notwendigerweise in einem und demselben Individuum zu trennende Situationen Die Trennung ergibt sich aber in der *Bewertung* eines solchen Zustandes dennoch, wenn wir berücksichtigen, daß es gerade cyclische, zur Autosterilisation hinstrebende Virusinfektionen sind, deren unterschwellige Verlaufsformen die „in apparenten Infektionen" repräsentieren Am speziellen Beispiel der Poliomyelitis wollen wir versuchen, die allgemeinen und grundsätzlichen Gesichtspunkte einer solchen Situation zu umreißen Zunächst ist es ratsam, sich bei allen Verlautbarungen über das Vorliegen eines „Trägertums davon zu überzeugen, wovon der Berichterstatter de facto spricht Wenn in der älteren Poliomyelitisliteratur WICKMAN [*741*], FLEXNER u Mitarb [*200*], KLING u PETTERSON [*381*], WURTZ [*752*] auf die Bedeutung von „Keimträgern" hinweisen, so läßt eine Durchsicht dieser Berichte erkennen, daß es sich dabei um gesunde, aber — durch Virus nachweis im Nasopharynx erwiesen — infizierte Personen aus dem Lebenskreis eines an akuter klinischer Poliomyelitis erkrankten Menschen handelte In diesen Berichten wird gar nicht der Versuch gemacht einen Trägerzustand und eine subklinisch ablaufende echte Auseinandersetzung mit dem Erreger zu differenzieren Oder aber es wird eine solche Trennung einfach nicht für notwendig erachtet, wie dies aus den Worten von WURTZ hervorgeht, welcher schreibt, daß die Infektionsrate größer sei als die Erkrankungsrate und aus diesem Grunde , unsuspected carriers are many ' Eine Unsicherheit der begrifflichen Vorstellung spiegelt sich auch noch in Berichten von LÉPINE u Mitarb [*421*, *425*] LÉPINE berichtet über einen „porteur sain , welcher Kontakt mit einem Poliomyelitiskranken gehabt hatte und nun nachweislich über 123 Tage das *Virus — wenn auch mit fortschreitender Zeit* in immer kleineren Mengen — im Stuhl beherbergte, der mitgeteilte Befund neutralisierender

Besprechung der Folgen einer inapparenten Infektion entgegengehalten werden, daß JACOB [330, 331] nachdrücklich auf die den postpoliomyelitischen Zustandbildern zu unterstellenden, Jahre nach dem Infektionsablauf klinisch manifest werdenden postpoliomyelitischen Angiopathien aufmerksam gemacht hat; die Annahme einer direkten Beteiligung des Poliomyelitisvirus an derartigen Prozessen widerspricht aber allen gewonnenen Vorstellungen von dem Wesen der Auseinandersetzung des Menschen mit diesem Agens. Damit sind auch derartige reaktive Geschehen eindeutig von der inapparenten Infektion zu trennen; grundsätzlich konnten sie allerdings von Fall zu Fall apparente Spätfolgen einer vorausgegangenen inapparenten Infektion sein. Die Diskussion derartiger Fragen gehört aber — wie schon gesagt — in das Kapitel der Auswirkungen einer inapparenten Infektion.

Hinweise für eine unterhalb der Grenzlinie klinischer Symptomatik ablaufende Virusinfektion treten dem Arzt auch immer wieder bei der Virus-Hepatitis entgegen. Zahlreiche Untersuchungen bezeugen, daß in der Umgebung von Hepatitiskranken bei gesunden Personen Stoffwechselstörungen nachzuweisen sind, welche das Vorliegen eines, wenn zwar unterschwelligen, so doch für die Virushepatitis typischen Leberparenchymschadens vermuten lassen [277, 383, 669, 687, 747]. Vergleiche solcher Untersuchungsergebnisse mit bioptischen Gewebskontrollen sowie virologischen Studien [498, 671] und experimentellen Reproduktionen derartiger Infektionen an Versuchspersonen bestätigen diese Annahme [495 u. a. m.]. Sie bejahen außerdem die Möglichkeit eines langdauernden Aufenthaltes des aktiven Virus in solchen Individuen — eine Situation, welche ja durch die Möglichkeit iatrogener Infektionen große Bedeutung erlangt hat; es wurden dabei Virusausscheidungen in Zeitspannen bis zu 5½ Jahren verfolgt. STOKES u. Mitarb. vermuten, daß solche als Trägertum bezeichneten Zustände durch eine Unfähigkeit des Wirtes, eine wirksame Immunität in früheren Stadien der Infektion zu schaffen, bedingt sind. Im allgemeinen ist aber eine zur Immunität ausreichende Antikörperbildung zumindestens bei der Virushepatitis A (Hepatitis infectiosa) möglich; dies läßt der therapeutische und prophylaktische Effekt von Gamma-Globulin in entsprechenden Situationen erkennen [172, 231, 319]. Für die Virushepatitis B (Serumhepatitis) wird ein Schutz durch Gamma-Globulin von STOKES [670] bestritten. Der Versuch einer Profilierung der pathogenetischen Prinzipien aller dieser Phänomene läßt vorderhand nur die Annahme folgender Möglichkeiten zu: Ein Teil der Hepatitis-Virusinfektionen des Menschen verläuft in Form einer akut-cyclischen Erkrankung mit nachfolgender protektiver Immunität, andere Prozesse dieser Genese schwelen mangels ausreichend wirksamer Immunisierung chronisch weiter; daneben ist eine durch schädigende Auswir-

kungen nicht belastete stumme Virusbesiedelung empfänglicher Wirtszellen in Betracht zu ziehen und schließlich ist von Fall zu Fall an die Möglichkeit einer von dem infektiösen Prozeß losgelösten Progredienz des Leberschadens als Folge einer Viruslasion des Leberparenchyms zu denken. Die Hepatitis-Virusinfektion würde damit alle uns interessierenden Möglichkeiten einer Wirts-Virusbeziehung in sich vereinen. Die Realisierung einer echten inapparenten Infektion ist aber nur für die erstgenannte Form eines Reaktionsablaufes in Erwägung zu ziehen. So wenig sie dafür von vornherein abzulehnen ist, so sehr fehlen uns aber bisher ausreichende Beweisunterlagen für ihr Vorkommen.

Rekapitulieren wir nun abschließend unseren Überblick über die Stellung der inapparenten Infektion innerhalb der angeführten Virusinfektionen, so kommen wir zu folgender

5. Zusammenfassung

Eine inapparente Virusinfektion ist unter Zugrundelegung unserer heutigen Kenntnisse über die Pathogenese der Viruskrankheiten ausschließlich für jene Infektionen vorbehalten, bei welchen die Wirts-Erreger-Auseinandersetzung in Form eines akuten cyclischen Prozesses erfolgt und wobei eine echte Immunisierung gegen das infektiöse Agens eintritt. Hierfür können zahlreiche experimentelle, klinische und immunologische Beispiele vorgelegt werden. Die zusätzliche Annahme eines echten Trägertums ist bei derartigen Infektionen eine contradictio in adjectu. Stumme Virusinfektionen, welchen keine echte Immunität folgt und wie sie z. B. bei der *Theiler*-Virusinfektion der Maus, bei der menschlichen Herpes-Virusinfektion oder bestimmten Formen der Virus-Hepatitis vorliegen, können erfüllen das Postulat der inapparenten Infektion nicht. Progrediente, vom eigentlichen infektiösen Vorgang losgelöste und zunächst unterschwellig sich entwickelnde Prozesse im Gefolge einer Virusinfektion, wie sie bei den post-poliomyelitischen Zustandbildern oder bei Spätfolgen einer Virushepatitis in Erscheinung treten können, sind ebenfalls von dem Begriff der inapparenten Infektion zu trennen.

III. Ursachen der Apparenz oder der Inapparenz einer Virusinfektion

1. Die Ausgangsbasis einer Unterscheidung der Ursachen von Apparenz und Inapparenz einer Infektion

Die Frage nach der pathogenen Wirksamkeit eines infektiösen Agens bzw. nach den Gründen des Fehlens nosologischer Auswirkungen einer Infektion geht von der Klinik aus und stellt das Verhalten des infizierten

Zweifellos aber bestimmen die vom Wirt selbst ausgehenden Impulse nachdrücklich den Charakter und Verlauf eines infektiösen Prozesses wenn der Erreger auf Grund einer primär vorhandenen Empfänglichkeit des Wirtes infolge seiner ihm eigenen besonderen Fähigkeiten in dem Organismus angesiedelt ist Die dabei eingreifenden Reaktionen sollen bei der Besprechung von Abwehr und Kompensation einer Infektion aufgeführt werden Zuvor wollen wir uns mit einigen Voraussetzungen für derartige Reaktionen beschäftigen soweit darüber heute überhaupt eine Aussage möglich ist Wir berühren damit sicherlich Teilursachen für die bislang empirisch belegten Nachweise einer Disposition oder einer Resistenz

Für Gewebekulturzellen konstatierten ROBBINS u ENDERS [576] daß the factors influencing cellular susceptibility to virus infection are poorly understood However fetal cells are generally less able to resist virus invasion and proliferation than mature differentiated cells arising from the same anlagen Die Vermutung daß der höhere Ribonucleotidgehalt proliferierender Zellen auch für die Virusmultiplikation eine besonders günstige Ausgangslage schafft ist bei diesem Faktum nicht zu übersehen Die höhere Empfindlichkeit gegenüber Virusinfektionen gilt aber nicht nur für die jugendliche Einzelzelle sondern sie besteht auch im Verband des jungen bzw des Säuglingsorganismus Zusätzliche wesentliche Ursachen dieser Gegebenheit sollen in anderem Zusammenhang besprochen werden

Die Reaktionsfähigkeit eines Gesamtorganismus gegenüber Infektionen wird in erheblichem Maße durch Einflüsse von seiten des *Hypophysen Nebennierenrinden Systems* modifiziert Auf eine Wiederholung der bekannten vorzüglich durch die eindrucksvollen Versuche TONUTTIS [691 692] gewonnenen diesbezüglichen Erkenntnisse kann hier verzichtet werden Es soll lediglich darauf hingewiesen werden daß derartigen Einflüssen für die Auseinandersetzung eines Wirtes mit einem Virus eine Doppelrolle zukommt Je nachdrücklicher sich das Hypophysen Nebennierenrinden System in einen infektiösen Prozeß einschaltet desto mehr werden zwar reaktive Leistungen des Wirtes gehemmt aber auch der Ausbreitung eines Erregers der Weg gebahnt bei dem obligaten Zellbefall im Verlaufe einer Virusinfektion bedeutet dies auf jeden Fall auch eine *Ausweitungsmöglichkeit* des primär virusbedingten Schadens Ein weniger ausgeprägter Einfluß des Hypophysen Nebennierenrinden Systems ermöglicht dagegen zwar eine heftigere Reaktion auf eine Virusinfektion schafft aber a priori bessere Voraussetzungen zu einer erfolgreichen Abwehr Eine inapparente Infektion setzt — anthropozentrisch gesehen — eine zwischen diesen Extremen der Regulationsfähigkeit eines Wirtes liegende optimale Reaktionslage voraus

Wir wissen heute außerdem daß einer Infektionsabwehr a priori weitgehend die Hände gebunden sind wenn der befallene Organismus nicht in der Lage ist die Erregerinvasion bzw den erregerbedingten Schaden durch immunisatorische Gegenmaßnahmen einzudämmen eine solche fatale Situation liegt zwangsläufig bei der *Agammaglobulinämie* vor [*111 112 325 353 755*] Ob eine familiäre Disposition für Infektionskrankheiten wie sie z B von CZICKETI [*141*] und von MALLARDI [*457*] für die Poliomyelitis diskutiert wird eine derartige Ursache haben muß einstweilen offen bleiben Auf der anderen Seite liegen Untersuchungsbefunde vor [*302*] welche besagen daß der menschliche Speichel mucoide Substanzen enthält die zur Inaktivierung des Poliomyelitisvirus befähigt sind eine individuell unterschiedlich ausgeprägte Receptor Enzym zerstörende Aktivität des Speichels soll dazu geeignet sein diese viruciden Mucoidkörper unwirksam zu machen Es ist zu erhoffen daß bessere Erkenntnisse über das *Virus Zellreceptorsystem* zu welchem durch die fundamentalen Arbeiten von BURNET u STONE [*119 672 673*] ein Zugang verschafft worden ist grundsätzliche Aufschlüsse über das Resistenzproblem gewonnen werden können Für animalische Virus Wirts Beziehungen sind hierzu unter anderem wertvolle Untersuchungsergebnisse von KLENK u Mitarb [*380*] mitgeteilt worden Aus ihnen darf mit einiger Wahrscheinlichkeit geschlossen werden daß die Zellreceptoren für das *Influenzavirus mit Acetylneuraminsäure identisch sind* Möglicherweise wird die primäre von dem System der spezifischen Antikörperbildung unabhängige Empfänglichkeit oder Resistenz eines Wirtes für eine Virusinfektion von dem Vorhandensein oder Mangel derartiger in ihrer chemischen Konstitution verhältnismäßig einfacher Substanzen beeinflußt Über eine mit der Blutgruppe B einhergehende Verstärkung der Poliomyelitis Virusneutralisationsfähigkeit beim Menschen berichten JUNGEBLUT u SMITH [*341 344*] Und mit dem Alphaglobulin *Properdin* [*544 545*] ist im Serum des Menschen und höherer Tiere ein substantiell definierter Faktor gefunden worden welcher für die Infektionsabwehr von größter Bedeutung zu sein scheint Nach bisher spärlichen Veröffentlichungen beruht die Properdinwirkung auf einer gewaltigen Steigerung der Unempfänglichkeit für bakterielle Infektionen [*584 585*] und in der Fähigkeit zur Virusneutralisation [*593*] Darüber hinaus wird auch vermutet daß Virulenzunterschiede infektiöser Agentien auf deren differierende Fähigkeit zur Absorption und Inaktivierung des Properdin zurückzuführen seien (ROWLEY) Damit träte auch hier die unlösbare Verknüpfung der Wirkungen beider Reaktionspartner in einem infektiösen Geschehen augenscheinlich zutage Und ebenfalls ist es letzten Endes eine Frage der Diktion ob derartige Faktoren zu den

Wir haben nun bereits mehrfach darauf hingewiesen, daß bei cyclischen Virusinfektionen, welche in Form einer inapparenten Infektion verlaufen können, ein Antikörperanstieg als Ausdruck eines immunisatorischen Effektes gewertet werden kann, — ein Schluß der allerdings nicht den Rückschluß erlaubt, daß ein negativer Antikörpertest das Fehlen einer Immunität anzeigt. Es ist nämlich seit den vor etwa 60 Jahren durchgeführten Choleraversuchen von PFEIFFER u. MARX [*540*, *542*] sowie Studien über die Typhusimmunität [*135*] u. a. m. und der zusammenfassenden Darstellung solcher Probleme durch v. DUNGERN [*176*] bekannt, daß eine mehrfache, auf angemessene Zeitabstände verteilte Antigenzufuhr die Antikörperbildung um ein Vielfaches jenes Titers emportreibt, der mit einer einzigen Applikation der gesamten Antigenmenge erreicht wird. Dieses auch bei der Diphtherietoxin-Verabreichung an Pferde [*239* u. a. m.] sowie beim Menschen [*140*] bei der Pertussis [*61*] und bei anderen Antigenzufuhren im allgemeinen, bei Erregertoxinwirkungen und Infektionen im besonderen festgestellte Phänomen ist in jüngster Zeit im Rahmen von immunologischen Prüfungen der Wirksamkeit kürzlich entwickelter Poliomyelitis-Impfstoffe, über welche im deutschen Schrifttum zusammenfassend von HAAS, KELLER u. KIKUTH [*254*] berichtet worden ist, unter der aus kommerziellen Sphären entliehenen Bezeichnung „booster"-Effekt Gegenstand erneuten Interesses geworden, diesem Effekt unterstellt SALK [*601*] im gleichen Zusammenhang die „Hyperreaktivitäts-Theorie" eines Impfschutzes. Es handelt sich dabei um die Fähigkeit eines Organismus, bei einem Antigenkontakt nicht nur für die gegebene augenblickliche Situation monospezifische Antikörper zu bilden, sondern darüber hinaus sozusagen die bleibende „Information" (informare = einprägen!) zu erhalten, wie diese Antikörper bei einer späteren Wiederholung eines gleichartigen Kontaktes in kürzester Frist und in größtmöglicher Menge zu produzieren seien. Mit anderen Worten: Durch die vorausgegangene Infektion oder durch eine diesem Prozeß entsprechende Antigenzufuhr kann ein empfänglicher Wirt in die Lage versetzt werden, bei einer gleichartigen späteren Infektion in einer Weise zu reagieren, daß eben die zur Autosterilisation hinführenden Vorgänge die pathogene Wirkfähigkeit des Erregers „überrunden" und sie somit nicht zur Wirkung kommen lassen. Das gilt auch für solche Situationen, in welchen zum Zeitpunkt der neuerlichen Infektion die Serumantikörper unter die Grenze der Nachweisbarkeit abgesunken sind, die vorhandene Information zur sofortigen Nachbildung kann dann ausreichen, um bei einem Antigenanstoß eine Immunität zu demonstrieren. Diese Erscheinung wurde schon von PFEIFFER u. BESSAU [*541*] als „dynamischer Immunitätszustand" bezeichnet, eine Begriffsbildung, welche in der Verbindung von Dynamik und Statik zwar nicht ganz glücklich ist, aber doch das Wesentliche erfaßt, und von der — etwas pointiert — gesagt werden

kann daß sie eine Situation darstellt in welcher die inapparente Infektion die ernstlichste Verlaufsmoglichkeit der Auseinandersetzung zwischen einem Erreger und seinem Wirt ist v PFAUNDLER [*539*] hat diesen Vorgang bereits vor 30 Jahren als Fruhdrosselung eines infektiosen Prozesses bezeichnet

Auf Grund von solchen Beobachtungen verliert das gegen die Bedeutung von Antikorpern gerichtete Argument — es gabe Immunitatszustande ohne notwendige Antikorperfunktion — ganz erheblich an Überzeugungskraft Der Antikörperfunktion soll damit in dem Mechanismus einer Immunitat keineswegs eine Monopolstellung eingeraumt werden Das schließt aber nicht aus daß ihr Nachweis als wichtiger Indicator fur die Entwicklung einer Immunitat angesehen werden kann wie dies KELLER [*355*] am Beispiel des Keuchhustens ausfuhrlich dargestellt hat Die oben skizzierten Phanomene lassen nun erkennen daß die Existenz und Wirkung von Antikorpern bei den hier diskutierten Virusinfektionen — gemessen an ihrer Nachweisbarkeit — eher unterwertet als uberschatzt werden Andererseits werden mit der Anerkennung einer inapparenten Infektion auch die von DOERR [*169*] referierten Einwande haltlos daß spezifische Antikorper gegen unterschiedliche infektiose Agentien in Seren von Menschen und Tieren ohne klinisch apparenten Kontakt gegen die Notwendigkeit eines Erwerbes durch echte biologische Auseinandersetzung sprachen

Wenn die Verfolgung der Ursachen fur inapparente Virusinfektionen bei den bisher genannten grundsatzlichen Verhaltensweisen und Abwehrmaßnahmen eines Organismus immer wieder auf die Schutzfunktion von Antikorpern stoßt bzw von ihnen ausgeht so soll deshalb — um dies noch einmal zu wiederholen — die Antikorperwirkung weder mit der Immunitat identifiziert werden noch darf in einer schnellen und ausreichenden *Bildung protektiver Antikorper die einzige Ursache* fur den inapparenten Verlauf einer Infektion gesehen werden Das Zusammenspiel zentralnervoser und vegetativer Steuerungen [*578 579 628 629 640*] mit metabolischen und hormonalen Regulationen [*610 611 691 692*] *cellularen Leistungen* [*208 382 479 u a m*] *und anderen Funktionen* ist bei solchen Vorgangen nicht zu bezweifeln Was die cellularen und geweblichen Aktionen betrifft so haben sie sicherlich einen primaren Einfluß auf das *formale* Erscheinungsbild unter welchen ein infektioser Prozeß ablauft Ihre wirksamste funktionelle *Abwehrleistung ist aber* — auch wenn man dem formalen Substrat einer Entzundung einen primitiven Abwehreffekt zuspricht — auf Antikorperwirkungen aufgebaut deren Bildung ist allerdings wie auch von seiten der pathologischen Morphologie [*427*] betont worden ist eine orthische Eigenschaft der Zelle Es ist dabei gleichgultig ob ein solcher Vorgang den gesamten Organismus erfaßt oder auf Teilbereiche beschrankt bleibt wie bei der

ausschlaggebender Bedeutung für unsere Betrachtung ist nun, daß im Verlaufe einer mit einem Interferenzeffekt einhergehenden Mehrfachinfektion die immunisatorischen Bestrebungen des Wirtsorganismus durchaus erfolgreich sein können. Damit ist auf dem Boden einer Interferenz grundsätzlich die Möglichkeit zur Realisierung inapparenter Infektionen geschaffen. Vor diesen Hintergrund gestellt, erscheinen die Kombinationsmöglichkeiten von Art, Massivität und Zeitfolge der verschiedenartigsten Infektionen, denen ein empfängliches Individuum in seinem fortwährenden Kontakt mit der Umwelt ausgeliefert ist, zu einem wahrhaften Schicksalsgang dramatisiert.

Eine Interferenz variiert also die Ausgangssituation eines Individuums gegenüber einer Infektion, sie modifiziert aber auch einen bereits angelaufenen infektiösen Prozeß. Das gleiche gilt für die Einwirkung von Traumen und körperlichen Schäden in ihrer Beziehung zu zahlreichen Virusinfektionen. Auch hierüber bietet die in Kasuistik und experimenteller Forschung besonders eingehend untersuchte Poliomyelitis aufschlußreiche Beispiele. Wenn auch von HORSTMANN [307] an Hand einer katamnestischen Analyse von 411 poliomyelitischen Erkrankungsfällen der Einfluß körperlicher Vorbelastungen auf die Schwere eines klinischen Verlaufes sehr skeptisch beurteilt wird, so unterstreichen doch die Mitteilungen anderer Autoren [*56*, *271*, *320*, *356*, *357*, *508*, *592*, *664*, *754* u. a. m.] die Bedeutung von Vorschäden, Traumen und übermäßiger körperlicher Beanspruchung für das Erscheinungsbild der infektiösen Auseinandersetzung. Diese Beurteilung wird durch eine experimentelle Studie von ROSENBAUM u. HARFORD [*583*] gestützt. Diese Autoren hielten Mäuse einen Tag vor bzw. in den Tagen nach einer intracerebralen *Lansing*-Virusinfektion jeweils über 8 Std. pro Tag unter dauernder Bewegung in einer Tretmühle. In insgesamt 7 Versuchsserien wurde bei diesen Tieren eine beträchtliche Erhöhung der Paralyse- und Todesrate gegenüber nicht belasteten, aber gleichartig infizierten Tieren beobachtet. Über gleichartige Versuchsergebnisse berichteten LEVINSON u. Mitarb. [*428*] bei Prüfung des Einflusses von Kälte und körperlicher Überbeanspruchung in der Tretmühle oder Lauftrommel auf den Verlauf der experimentellen Poliomyelitis-Virusinfektion des Affen (*macaca mulata*). Aber auch bei anderen Virusinfektionen wird die Bedeutung eines Vorschadens für den Schweregrad klinischer Manifestationen diskutiert, so wird beispielsweise von PETRILOWITSCH [*536*] an Hand mehrerer klinischer Beobachtungen darauf hingewiesen, daß bei Fällen von Grippe-Encephalitis die Anamnese stets einen früher durchgemachten Hirnschaden aufdeckte, und von NIKOLITSCH [*504*] wird in 10 Rabiesfällen das Ereignis physischer oder psychischer Traumen als begünstigender Faktor für die klinische Erkrankung angenommen. Die Bedeutung physischer Belastungen als Voraussetzung für eine Viruskrankheit wird auch bei der

infektiösen Anämie der Pferde offenbar Nach BELLER u SCHWARZMAIER [60] erkranken im Frühjahr nur solche Tiere, welche im Winter zu schweren Arbeitsleistungen (z B Holzabfuhr) herangezogen worden sind Eine Saisonabhängigkeit ist daraus nicht abzuleiten, da schwere Belastungen durch Frühjahrs Feldbestellungen und sommerliche Erntearbeit das Leiden ebenfalls auslösen können, bei wenig beanspruchten Pferden verläuft die Infektion dagegen inapparent Eine ungünstige Voraussetzung für den Verlauf einiger Virusinfektionen muß auch in der Schwangerschaft gesehen werden Dies ist an Hand eines größeren Materials besonders für die Poliomyelitis [*17, 96, 468 555 732*, u a m] nachgewiesen, im Tierversuch wurde die gleiche Feststellung sowohl bei der *Lansing* Poliomyelitis der Maus [*122*] und auch bei der *St Louis* Encephalitis Virusinfektion der Maus gemacht [*298*] Nach unseren heutigen Kenntnissen besteht auch eine Beziehung zwischen der Tonsillektomie oder Impfprozeduren bzw Injektionen und dem Auftreten klinischer Erkrankungen im Gefolge einer Poliomyelitis Virusinfektion Überblicken wir die Vielzahl von klinischen Beobachtungen, statistischen Auswertungen und experimentellen Untersuchungsergebnissen über den Zusammenhang zwischen Auftreten von paralytischen Poliomyelitisfällen und Tonsillektomie [*15 16, 36, 56 228, 453, 481 531 535, 623, 624 716 733 746* u a m] so darf heute folgendes postuliert werden Eine zurückliegende Tonsillektomie kann zwar nicht eindeutig als Schrittmacher für die paralytische Krankheit beschuldigt werden, wenn jedoch eine Poliomyelitis bei einem vor nicht allzu langer Zeit tonsillektomierten Poliomyelitisvirus empfänglichen Individuum auftritt, so ist die Wahrscheinlichkeit einer bulbären Verlaufsform viermal so groß [*535*] als bei nicht Tonsillektomierten Für eine Häufung manifester Schäden nach Impfprozeduren in zeitlichem Zusammenhang mit einer Poliomyelitis Virusinfektion sprechen sowohl experimentelle Studien [*56 482, 716*] als auch die Ergebnisse katamnestischer Untersuchungen welche von ANDERSON u SKAAR [*19*] an 2700 Erkrankungsfällen im Verlaufe einer Epidemie in *Minnesota* im Jahre 1946 durchgeführt worden sind Nach diesen letzt genannten Erhebungen bestand bei Poliomyelitiskranken, die bis zu einem Monat vor Krankheitsbeginn eine Impfinjektion erhalten hatten, eine eindeutige Beziehung zwischen Lokalbereich der Antigen Applikation einerseits und Lokalisation sowie Schweregrad der Lähmungen anderer seits Diese Ergebnisse sind durch gleichartige Prüfungen von GRANT [*249*] 1953 bestätigt worden Eine Einzelbeobachtung von FARMER [*187*] bei poliomyelitiskranken eineiigen Zwillingen, von denen der eine nach intramuskulärer Penicillininjektion in dem Segmentbereich des Injektionsbezirkes den Befund einer schweren Paralyse bot das andere Kind dagegen lediglich passagere Lähmungszeichen erkennen ließ, gibt einen Hinweis dafür, daß die Provokation einer Fremdsubstanzinjektion

allein im Sinne einer Begunstigung manifester Lasionen wirksam werden
kann Diese Vorstellung ist durch experimentelle Modelluntersuchungen
von TRUFTA u HODES [700] unterbaut worden Danach treten in Rucken
marksegmenten des Kaninchens nach unspezifischer Reizung der zu
gehorigen Peripherie (Crotonolinjektionen¹) Hyperamie Stase sowie
Extravasate auf derartige teils nur verzogert ruckgebildete Reaktionen
schaffen nach Ansicht der Autoren eine gunstige Voraussetzung fur den
nachfolgenden poliomyelitischen Prozeß Über eine Provokation sonst
stummer Infektionen mit anderen encephalitogenen Viren berichtete
KING [374] bereits 1940 bei jungen Mausen welche mit dem Virus fixe der
equinen Encephalomyelitis oder dem *St Louis* Encephalitisvirus infiziert
worden waren konnte eine klinische Erkrankung durch zusatzliche intra
peritoneale Verabreichungen kleinster Gelatinemengen ganz erheblich
gefordert werden Auch Rontgenbestrahlungen sind dazu geeignet eine
unterschwellige Virusinfektion zur manifesten Krankheit zu steigern wie
aus Mitteilungen von CHEEVER [129] MARCUS u DONALDSON [459] sowie
von SCHMITT u THIERFELDER [654] zu entnehmen ist Tierexperimentelle
Untersuchungen uber die Beziehungen zwischen Rontgenstrahlen
Einwirkungen und immunisatorischen Leistungen nach Tetanus Toxoid
beschickung [630] lassen erkennen daß eine nachweisbare Immunisie
rungsdepression eine Funktion der Bestrahlungsintensitat ist Fur einen
ganzen Teil dieser vorerst nur beziehungslos nebeneinander zu stellenden
Gegebenheiten und Erscheinungen finden sich moglicherweise in einem
weiteren von seinen Ursachen her in diesem Kapitel bereits schon einmal
beruhrten Phanomen ein Bindeglied Es ist im Tierexperiment sowohl
fur die Poliomyelitis Virusinfektion [27 28 82 90 93 177 620 621]
als auch fur andere encephalitogene Viren wie das *Rifttal*fieber Virus
[196] fur einige afrikanische Arthropod borne Viren [638] sowie fur
Coxsackie Viren [370] und auch fur Grippeviren [369] nachgewiesen
worden daß Cortison Applikationen in zeitlichem Zusammenhang mit
einer solchen Virusinfektion nicht nur dazu in der Lage sind die klinischen
Manifestationen bei empfanglichen Wirten ganz erheblich zu verstarken
sondern auch bei sonst apparent unempfanglichen Individuen die Er
krankung zu provozieren Es ware denkbar daß in diesen als stress
Situationen figurierenden Modellversuchen der Schlussel zum Verstandnis
der angefuhrten Steigerungen eines Virusinfektionsprozesses durch hete
rogene Fremdeinflusse zu suchen ist wobei eine Depression immun
biologischer Vorgange den Wirt daran hindert die Auseinandersetzung
mit dem Erreger in Form einer inapparenten Infektion zu absolvieren
Den besonderen lokalisatorisch und allgemein begunstigenden Momenten
(Tonsillektomie Injektionen Überlastungen usw) wurde dabei nicht nur
eine sekundare schlimmstenfalls krankheitsmodifizierende Rolle zu
kommen da die genannten Einflusse sich dadurch auswirken daß auf

ihren Anstoß *der virusinfizierte Organismus als Einheit sein Verhalten ändert* Während eine epidemiologische Bewertung diesen Faktoren nur das Gewicht eines disponierenden Momentes unter der Voraussetzung der erfolgten Infektion als auslösender Ursache einräumt muß diese Bewertung umgekehrt werden wenn klinische Gesichtspunkte in das Zentrum der Betrachtung gestellt werden [37] die Infektion mit dem jeweiligen Virus ist dann das disponierende Moment welches die Voraussetzung dafür schafft daß bei Hinzutreten einer auslösenden infektionsunabhängigen Ursache die Infektions*krankheit* manifest wird Eine Rückschau auf die besprochenen und angeführten Ursachen der Apparenz oder Inapparenz einer Virusinfektion erlaubt uns die nachfolgende

5 Zusammenfassung

Die Ursachen der Apparenz und Inapparenz einer Virusinfektion sind in Variationen der Wechselwirkungen zwischen Erreger infiziertem Organismus und infektionsunabhängigen dritten Einflüssen zu suchen Schon die Voraussetzungen einer Virus Wirts Beziehung können infolge wechselnden primären Empfänglichkeitsgrad unterschiedlicher Erregeradaptation differierenden Infektionsrouten bzw Hodogenese oder verschieden großer Infektionsquanten uneinheitlich sein In einer vordringlich durch Lebensalter vorangegangenen gleichartigen Antigenkontakten und passivem Schutz bestimmten Fähigkeit zu einer aktiven Immunisierung vor Wirksamwerden erregerbedingter Läsionen einerseits und in einem ausreichenden funktionellen Kompensationsvermögen entstandener Schäden andererseits werden die Ursachen der Inapparenz einer Auseinandersetzung zwischen Wirt und Erreger erblickt Verschiebungen dieser Größen in Richtung einer relativen Immunisierungsverzögerung oder einer Überforderung der Kompensationsfähigkeit entstandener Schäden haben dann die Manifestation klinischer Erscheinungen zur Folge Ein Teil der infektionsunabhängigen Einflüsse auf das Infektionsgeschehen beruhen auf solchen Überlastungen von anderen ist die Pathogenese ungeklärt Unter Fremdeinflüssen welche einen Infektionsverlauf in den Bereich einer unterschwelligen Auseinandersetzung zwischen Erreger und Wirt zu drängen vermögen sind vordringlich Interferenzeffekte infolge von Mehrfachinfektionen zu nennen

IV. Gewebliche Reaktionen bei inapparenten Virusinfektionen

Eine Besprechung der geweblichen Korrelate von Virusinfektionen war in den bisherigen Betrachtungen bewußt zurückgestellt worden Der Grund für diese Ausklammerung möge darin gesehen werden daß Beobachtungen und Erkenntnisse über das gewebliche Verhalten im Verlaufe

einer — die apparente Gesamtleistung eines Organismus *nicht* wesentlich beeinträchtigenden — Wirts-Virusauseinandersetzung von so grundsätzlicher Bedeutung für die Beurteilung derartiger Prozesse sind, daß uns eine besondere Behandlung solcher Fragen angemessen erscheint. Es geht dabei in unserer auf die Basis der Klinik gestellten Darstellung ganz besonders um die Frage, ob und inwieweit für eine inapparente Virusinfektion die Annahme einer Krankheit („maladie aiguë" nach NICOLLE) erlaubt ist. Die Definition des Krankheitsbegriffes, wie sie uns von hervorragenden Beobachtern vorgelegt worden sind, erlauben keine einheitliche Beurteilung der inapparenten Infektion in ihrer Stellung zur Krankheit. Wenn KREHL *[411]* sagt, daß „Krankheit die Gestaltung von Lebensvorgängen unter besonderen Bedingungen" sei, dann kann die inapparente Infektion in diesem Postulat durchaus ihren Platz beanspruchen; dies ist aber schon nicht mehr so ohne weiteres möglich, wenn man von der Krankheitsdefinition ASCHOFFS *[30]* ausgeht, wonach „ein kranker Organismus ein solcher mit verminderter Leistungsfähigkeit" ist. Aus dieser Gegenüberstellung wird klar, daß wir weder von klinischer noch von anatomischer Seite einen allgemeingültigen Krankheitsbegriff aufstellen können. Es gibt keine Definition für Krankheit, sowenig wie eine für Leben. Die Unsicherheit dieser Beurteilung steht vermutlich auch hinter den von RIVERS *[573]* inaugurierten Einschränkungen der KOCH-HENLEschen Regeln bei Virusinfektionen, wobei — wie bereits angeführt — statt der klinischen Krankheit und des Erregernachweises lediglich der Antikörperbefund für die Anerkennung des Infektionsablaufes verlangt wird. Den Bedürfnissen des klinischen Arztes trägt diese summarische Erfassung eines infektiösen Prozesses nicht ausreichend Rechnung; dies wird sich an Beispielen über die Auswirkungen inapparenter Infektionen (Kapitel V) zeigen lassen. Es muß daher in unserem Bestreben liegen, tiefere Einblicke in die Geschehensabläufe während inapparenter Infektionen zu gewinnen, um deren klinischen Bedeutung gerecht werden zu können. Hierfür ist es ratsam, sich zunächst die grundsätzlichen geweblichen Verhaltensweisen eines Wirtsorganismus im Verlaufe von Virusinfektionen vor Augen zu führen.

1. Allgemeine gewebliche Reaktionsweisen auf Virusinfektionen

Die Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Viruskrankheiten von Mensch und Tier ist im deutschen Schrifttum der jüngsten Zeit von HEINLEIN *[279]*, NAUCK *[497]* und ROHRER *[577]* abgehandelt worden. Diese Darstellungen gehen mit RIVERS *[572]* konform, indem sie die primären morphologischen Substrate einer Virusinfektion auf das *celluläre* Verhalten mit den Möglichkeiten eines degenerativen, eines hyperplastischen bzw. proliferativen und schließlich eines zuerst hyperplastischen Prozesses mit nachfolgendem Umschlagen in die Zelldegeneration

beziehen Die verschiedenen formalen Erscheinungsbilder sind nach NAUCK wesentlich Ausdrucksformen der Eingriffsintensität eines Virus in das innere Gefuge einer Zelle Tiefgreifende Storungen und Mitosehemmungen sind von der Zellnekrose und lysis gefolgt Schwachere Einwirkungen konnen zu Proliferation und Hyperplasie stimulieren, erst nach Überschreitung der cellularen Leistungsfahigkeit folgen hierbei Zelltod und -auflosung nach Alle diese pathognomonischen Erscheinungen sind, wie NAUCK nachdrücklich betont hat und wie auch von DOERR [163] hervorgehoben worden ist, keineswegs spezifisch fur die Virusatiologie eines cellularen Schadens, sie stellen eigentlich weniger eine „scharfe Charakteristik der Viruseffekte" als vielmehr eine „Aufzahlung der uberhaupt moglichen Zellreaktionen" (DOERR) dar Auch die Vorstellung daß die aufgefuhrten cellularen Verhaltensmoglichkeiten durch ein zusatzliches Auftreten von intranucleären oder cytoplasmatischen Einschlußkorperchen eine spezifische morphologische Markierung erhalten konnten, ist nur in engen Grenzen erlaubt Nach unserem heutigen, kurzlich von KOHLER [387] zusammenfassend dargestellten Wissen sind Bildungen von Einschlußkorperchen durch viele und extrem unterschiedliche chemische und physikalische Ursachen moglich, ihr diagnostischer Beweiswert ist damit bis auf wenige Ausnahmen gering Im Rahmen unseres Themas konnen wir diese Fragen deshalb unberucksichtigt lassen Dies gilt jedoch nicht unbedingt auch fur das Problem der Elementarkorperchen Die Großenordnungen infektioser Einheiten welche inapparente Infektionen verursachen konnen, liegen zwar in submikroskopischen Dimensionen; neuere elektronenoptische Gewebestudien von virusinfizierten Formationen [43—46, 423 561, 565] berechtigen jedoch zu der Hoffnung, daß mit entsprechenden Ausweitungen des Erfassungsbereiches einer Gewebsmorphologie wertvolle Aufschlusse uber apparent reaktionsarme Virus Zellbeziehungen gewonnen werden konnen, ein Beginn hierzu ist durch Untersuchungen von BANG [44, 45] in der Beobachtung des Newcastle Virus in unterschiedlichen Zellen gemacht

In der Beurteilung entzundlicher Gewebsreaktionen im Verlaufe einer Virusinfektion befinden wir uns ebenfalls in einer zwiespaltigen Situation Zweifellos sind exsudative und infiltrativ mesenchymale Prozesse sehr haufig als sekundare Folgen der primaren virusbedingten Zellirritationen anzusehen Andererseits kann die besondere Eigenart mesenchymaler Reaktionen im Verlauf vieler Virus Wirtsauseinandersetzungen nicht ubersehen werden So haben NETTLESHIP u FLETCHER [499] die entzundlichen Reaktionen bei poliomyelitischen Nervengewebsschaden in neueren eigenen Untersuchungen als primär virusbedingt angesprochen, GANASINSKI [229] beurteilt auch cellular infiltrative Prozesse im Mesencephalon des Schafes nach Infektion mit Rabies fixe Virus als direkte histiocytare Systemreaktion auf die Virusinfektion Besondere Beachtung

retothelialen Systems die experimentelle periphere *Lansing* Poliomyelitis virusinfektion der Maus im Sinne eines beschleunigten und verstärkten pathogenen Effektes modifiziert dann ist man geneigt von einer weiteren Verfolgung der sich hierbei ergebenden Fragestellungen tiefere Einsichten im Hintergrunde der Zellvulnerabilität durch ein Virus zu erwarten

Eine Überprüfung virusbedingter Gewebsveränderungen in Hinsicht auf ihre Bedeutung für klinische Symptome und die sich daraus ergebenden Ableitungen asymptomatischer morphologischer Veränderungen bestätigen nachdrücklich und in zahlreichen Abwandlungen die in diesem Abschnitt behandelten Phänomene Damit hat — wie zu zeigen sein wird — die Pathomorphologie inapparenter Virusinfektionen oder asymptomatischer Teilschaden in dem System geweblicher Reaktions weisen auf Virusinfektionen keine Sonderstellung vielmehr bilden sie in hohem Maße einen Rückhalt für die oben genannten Vorstellungen

2 Symptomarme oder symptomlose morphologische Reaktionsformen im Verlaufe von akut-cyclischen Virusinfektionen

Es ist nicht die Aufgabe dieser Darstellung eine Beschreibung der für die jeweilige Krankheit verantwortlichen morphologischen Korrelate von Virusinfektionen zu wiederholen Vielmehr soll uns hier nur interessieren ob und in welcher Form derartige bzw andersartige oder zusätzliche Veränderungen auch ohne klinische Auswirkungen auftreten können Wir können auch hier von dem Beispiel der Poliomyelitisinfektion ausgehen Vor annähernd 25 Jahren haben Pette Demme u Kornyey [537] im Affenexperiment den histologischen Befund einer Poliomyelitis anterior *ohne* klinische Zeichen der zugehörigen Krankheit nachgewiesen Dieser inzwischen vielfach bestätigte experimentelle Befund [84 89 u a m] ist auch bei der Maus erhoben worden [225] nach umfangreichen Studien von Bodian [85] Baker Brown Cornwell Matzke u Mitarb [39—41 110 464 465] sowie von Kalm [348] ist er auch für die menschliche Poliomyelitis gültig Nach den Aussagen von Kalm besitzen die verschiedenen nervösen Funktionssysteme (in der Abstufung motorisch extrapyramidal vegetativ) unterschiedliche Läsionsschwellen erst nach deren Überschreitung treten Abweichungen vom Normalverhalten auf Die Schwelle für motorische Funktionsstörungen kann nach Angaben von Bodian [84 85] bei einer Ausfallquote von 30% zuständiger motorischer Einheiten liegen Die ebenso mühe wie verdienstvollen histologischen Aufarbeitungen des ZNS von über 100 poliomyelitischen Todesfällen und der Vergleich mit deren klinischen Symptomatik durch den Arbeitskreis von Baker erbrachten den Nachweis daß die infektionsbedingten Ganglienzellasionen ebenso wie infiltrative Reaktionen in allen Gehirnbereichen ein Vielfaches der

funktionellen Ausfälle ausmachen es wird dabei allerdings nachdrücklich darauf verwiesen daß ein Teil solcher Zellschäden vermutlich auf dem Boden der krankheitsbedingten Hypoxie (Atemlähmungen!) entstanden seien Damit ist für die nosologisch typischen Läsionsschwerpunkte einer Virus Wirtsbeziehung grundsätzlich der Beweis einer Möglichkeit klinisch inapparenter Auseinandersetzungen erbracht Die morphologischen Korrelate zusätzlicher Gewebsirritationen im Verlaufe poliomyelitischer Infektionen verstärken diese Beurteilung So ist bei 38 Sektionsbeobachtungen jugendlicher Poliomyelitiserkrankungen von ESPINOZA u DANERI [183] neben entzündlichen Lungenveränderungen durch Atemstörungen in 16 Fällen ein Status lymphaticus und in 5 Fällen eine interstitielle Myokarditis beschrieben worden Lymphatische und retikuläre Gewebsirritationen sind nach Angaben verschiedener Untersucher [121 281 636 u a m] ein so charakteristischer Befund bei Poliomyelitis Sektionen daß BURROWS 1931 die Frage stellte Is poliomyelitis a disease of the lymphatic system? Die Antwort auf diese Frage ist inzwischen wie in Abschnitt 1 dieses Kapitels allgemein dargelegt und wie für die Poliomyelitis speziell durch den Nachweis des Erregers in lymphatischen Geweben beim Menschen gezeigt werden konnte [737] möglich geworden Ebenfalls ist durch eine Vielzahl von klinischen und anatomischen Untersuchungen die Frage einer Myokardbeteiligung im Verlaufe der Poliomyelitisvirusinfektion behandelt worden [*170 175 202 346 446 527 603 604 639 653 679 707 738 751*] *Summarisch kann aus diesen Darstellungen entnommen werden* daß das Myokard bei poliomyelitischen Infektionen in Form muskulärer Schäden mit Aktionsstromabwandlungen und degenerativen sowie interstitiell entzündlichen Veränderungen beteiligt sein kann ohne daß dies klinisch zum Ausdruck kommen muß Im Tierexperiment ist unter verschiedenen Bedingungen eine primäre Empfänglichkeit des Muskel und besonders des Herzmuskelgewebes für das Poliomyelitisvirus nachgewiesen worden [*28 443*] auch für die menschliche Poliomyelitis konnten entsprechende Hinweise durch Virusisolierungen aus diesen Geweben gewonnen werden [*342 345*] Unter Berücksichtigung derartiger Befunde bedeuten die oben angeführten Untersuchungsergebnisse nichts anderes als daß es sich dabei um inapparente Teilbereiche der Erreger Wirtsauseinandersetzung handelt deren unterschwelliger Verlauf eine krankhafte Störung des geweblichen Gefüges aber keineswegs ausschließt Von diesem Beispiel poliomyelitisbedingter Gewebsveränderungen können also Anhaltspunkte für die Berechtigung des NICOLLEschen Krankheitspostulates bei der inapparenten Infektion gewonnen werden

Auch von anderen Virusinfektionen liegen vereinzelte Mitteilungen *geweblicher Läsionen bei inapparenten Verlaufsformen vor Das Studium* eines cellulären Verhaltens nach Infektion mit avirulenten Viren

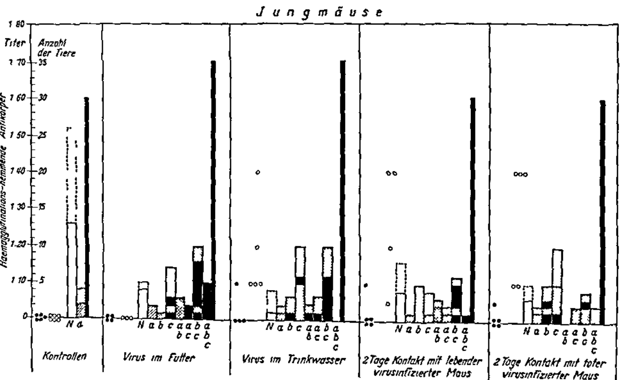


Abb. 3a—c. a Vergleichende Übersicht von histologischen Gehirngewebsreaktionen und der Bildung Hämagglutinations-hemmender Antikörper im Serum bei jungen und ausgewachsenen, teils tödlich erkrankten, teils apparent nicht erkrankten Albinomäusen 10 und 20 Tage nach unterschiedlichen natürlichen MM Virusinfektionsexpositionen (Virusfütterung und Kontakt mit infizierten Tieren) (Zeichenerklärung siehe Abb. 3c, S. 78)

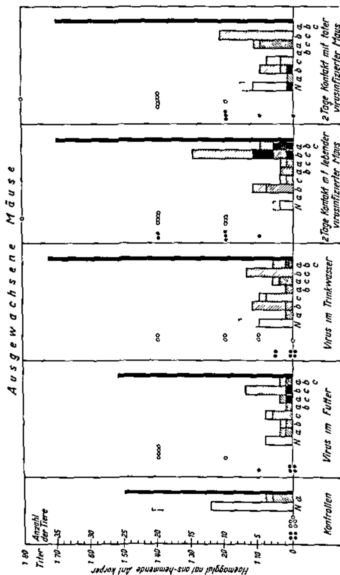
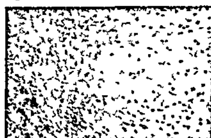

Ausgewachsene Mäuse
Titer
Anzahl der Tiere
Kontrollen
Virus im Futter
Virus im Trinkwasser
2 Tage Kontakt mit 1 lebender virusinfizierter Maus
2 Tage Kontakt mit toter virusinfizierter Maus

Abb 3b



1 Normalbefund von Hirnrinde mit Übergang zum Striatum bei gesunder Maus (HE 125×)

— N —



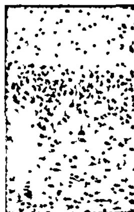
2 Frontalhirn von Jungmaus 10 Tage nach MM-Virusverfütterung. Eröffnung perivasculärer Lymphspalten, perivasculäre spongiöse Gewebsauflockerung, Perivasculäres Ödem (Markscheidenfärbung nach KULTSCHITZKY 100×)

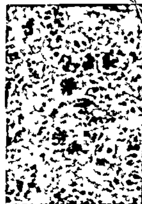
— a —



3 Striatum von ausgewachsener Maus. Perivasculäre Rundzellen-Infiltration 10 Tage nach MM-Virus-Infektion durch Kontakt mit infizierter Maus (HE 100×)

— b — a b — a c — a b c





b c

— c —

4 Pyramidenzellschicht von Jungmaus. Zelluntergänge und Neuronophagien 10 Tage nach MM-Virusverabreichung im Trinkwasser (Kresylviolett — 125× HE — 400×)

Zeichenerklärung

- *a* = Perivasculäres Ödem
- *b* = Perivasculäre Zellinfiltrate
- *c* = Ganglienzellschäden
- *ab* = Ödem und Zellinfiltrate
- *ac* = Ödem und Ganglienzellschäden
- *bc* = Zellinfiltrate und Ganglienzellschäden
- *abc* = Ödem, Zellinfiltrate und Ganglienzellschäden
- ■ = gestorbene Tiere
- | = Gesamtzahl der Tiere der jeweiligen Versuchsgruppe

Dünn ausgezogene Felder = Befunde zwischen 10. und 20. Tag nach Infektion

Stark ausgezogene Felder = Befunde bis 10. Tag nach Infektion

Titer hämagglutinationshemmender Antikörper

● = nach 10 Tagen
○ = nach 20 Tagen

(Poolwerte)

Abb. 3c. Zeichenerklärung zu Abb. 3a, b

Dieser der Columbia SK Virusgruppe zugehorige Erreger ist seit seiner Isolierung durch *Jungeblut u Dalldorf [313] als ein nagerpathogenes Virus bekannt* Bei experimenteller Infektion dominieren im Erscheinungsbild der Tiererkrankung paralytische Symptome das morphologische Bild wird dabei durch encephalitische myositische besonders auch myokardische Veranderungen und Irritationen der lymphatischen Gewebe gepragt (Zusammenfassend bei Gadeke [218])

Die in meinen Versuchen jeweils 5 Mäusen angebotene Virusmenge entsprach etwa 5×10^4 LD_{50} bei intraperitonealer Virusapplikation 10 oder 20 Tage nach Beginn der Kontaktmöglichkeit mit dem Erreger wurden die apparent gesund *erscheinenden uberlebenden Tiere ausgeblutet und in Serum Sammelgruppen von* jeweils 2—4 Tieren der Titer spez fischer Hamagglutinations hemmender Antikorper (Hammelerythrocyten) bestimmt Außerdem wurde das gewebliche Verhalten des *Zentral Nervensystems in Paraffin stufenschnitten in HE , Kresylviolett und* Markscheidenfarbung (nach Kultschitzky) kontrolliert Gleichartige histologische Untersuchungen wurden auch bei den registrierten interkurrent paralytisch *erkrankten und stets danach spontan gestorbenen Tieren aller Gruppen vor* genommen

Zum Vergleich wurde sowohl fur die ausgewachsenen als auch fur die jungen Mause *eine Kontrollgruppe von Tieren histologisch und serologisch untersucht* welche keinen experimentellen Viruskontakt gehabt hatten sonst aber unter gleichen Bedingungen wie die ubrigen Versuchstiere gehalten worden waren

Die Ergebnisse der serologischen und histologischen Untersuchungen sowie die Haufigkeitsverteilung apparenter letaler Erkrankungen und die dabei nach gewiesenen *geweblichen Reaktionsformen sind in der Abb 3 dargestellt Daraus ist* ersichtlich daß nach Kontakt mit dem MM Virus spezifische Hamagglutinations hemmende Antikorper im Serum sowohl von jungen als auch von ausgewachsenen *Mausen und zwar bei diesen häufiger und mit hoheren Titerwerten als bei jenen* auftraten Grundsätzlich ist damit die Infektion der Versuchstiere mit dem MM Virus bewiesen Es wird weiterhin ersichtlich daß der Anteil letaler Tiererkrankun *gen (schwarze Felder) bei den Versuchsgruppen der Jungmause gegenuber den* ausgewachsenen Mausen uberwog

Bei der Beurteilung der histologischen Veranderungen im Gehirngewebe der *untersuchten Tiere ging ich von den morphologischen Korrelaten dreier ge* weblicher Reaktions Grundformen aus

a) *perivasculare spongiöse Gewebsauflockerungen im Sinne eines lokalen* Ödems

b) cellulär infiltrative Vorgange mit Bevorzugung des Adventitiabezirkes der *Gefaße und*

c) parenchymatöse Veränderungen in Form von degenerativen Gangl enzell Läsionen mit oder ohne sekundär mesenchymalen Begleitreaktionen

Die Haufigkeitsverteilung derartiger Gewebsveranderungen bzw ihrer Kom bination in den Gehirnen der untersuchten Tiere ließen nun folgendes erkennen *Perivasculäre spongiöse Gewebsauflockerungen waren nicht nur in dem Gehirn* gewebe der Virus exponierten bzw infizierten Mause sondern auch bei Kontroll mausen nachweisbar Derartigen Veranderungen konnte demnach bei der Be *wertung geweblicher Auswirkungen nach MM Virusinfektion keine Bedeutung bei* gemessen werden Cellulär infiltrative Prozesse und Ganglienzell Schäden wurden nur bei den Versuchsmäusen nicht aber bei Kontrolltieren aufgefunden Im *Gehirngewebe paralytisch erkrankter und gestorbener Tiere waren fast ausnahmslos* neben mesenchymalen Reaktionen ausgedehntere Ganglienzell Lasionen nach weisbar *Das Verhältnis der Mäuse mit histologischem Normalbefund zu solchen mit* pathologischen *feingeweblichen Veranderungen lag sowohl bei Virus-exponierten*

jungen als auch bei ausgewachsenen Mäusen zwischen 1 4 und 1·10 Bei den $^3/_4$ bis $^9/_{10}$ der Tierkollektive, in welchen die Versuchsmäuse mit krankhaften geweblichen Befunden des ZNS behaftet waren, traten wiederum nur in der Minderzahl ernstliche und apparente Krankheitszeichen zutage, mit größeren Variationen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen betrug der Anteil von apparent und letal erkrankten Jungtieren $^1/_5$—$^2/_5$ und bei ausgewachsenen Mäusen $^1/_{10}$—$^1/_5$ Damit blieben bei den Jungtieren etwa $^1/_2$—$^2/_3$, bei den ausgewachsenen Tieren etwa $^2/_3$ bis $^3/_4$ der zentralnervösen Gewebsschäden ohne auffällige Erscheinungen Eine Beziehung zwischen den geweblichen Reaktionen und offenbaren Krankheitserscheinungen ließ sich aber daraus ableiten, daß — wie schon gesagt — die parenchymatösen und mesenchymalen Reaktionen bei den apparent erkrankten Tieren besonders stark ausgeprägt waren

β) Versuchsanordnung zu B

Untersuchungen über morphologische Allgemeinreaktionen (Kernvolumen-Variationen der Nebennierenrinde und lymphatische Gewebsveränderungen) sowie über Bildung Hämagglutinations-hemmender Antikörper (HIRST-Test) und über Gewebsveränderungen im Respirationstrakt der Maus bei apparenter und inapparenter Infektion mit PR 8 (A)-Grippe-Virus

In dieser Versuchsserie wurden ausgewachsene Mäuse von 6—8 Wochen Lebenszeit mit dem durch 53 Amnionpassagen Hühnerei adaptierten und weitgehend Maus apathogenen PR 8 (A) Grippe-Virusstamm infiziert Der Hämagglutinationstiter des Stammes betrug 1 1280, jedes Tier erhielt einen Tropfen 1, 50 verdünnter virushaltiger Amnionflüssigkeit in oberflächlicher Äthernarkose intranasal verabreicht Einer weiteren Tierserie applizierte ich diesen Virusstamm unter gleichen Kautelen und Verdünnung in Form von Mäuse Lungengewebsextrakten, nachdem der Erreger durch 4 Mauselungen Blindpassagen wieder Maus pathogen geworden war Zur Kontrolle wurden Mäuse desselben Milieus und Alters mituntersucht, welche lediglich Amnionflüssigkeit gesunder Hühnerembryonen erhalten hatten bzw ohne eine Vorbehandlung in die Untersuchung einbezogen worden waren

Am 1 2, 4, 7, 12 und 20 Tag nach der Infektion wurden Gruppen von 9—15 der mit dem Ei adaptierten Virus infizierten Tiere zur weiteren Untersuchung herangezogen Die Untersuchungszeitpunkte der mit dem Maus pathogenen Erreger beschickten Tiere legte ich auf den 1, 2, 4 und 7 Tag nach der Virusinoculation fest Die Normal Allantois Kontrolltiere wurden am 2, 7 und 12 Tag post infect untersucht

Zu den gewählten Untersuchungszeitpunkten erfolgte die Ausblutung der Tiere Die Seren einzelner, häufiger aber von 2—3 Tieren zusammen wurden danach mittels des HIRST Tests auf Nachweisbarkeit Hämagglutinations hemmender Antikörper gegen Grippe A Viren untersucht Weiterhin wurden in den Nebennieren aller Tiere nach sofortiger Entnahme dieser Organe und 2tägiger Fixierung in 5%igem Neutral Formol von 300 Zellen der äußeren Fasciculata Bezirke der Kerndurchmesser festgestellt und die prozentuale Verteilung der hierdurch ermittelbaren Kernvolumina aller Versuchsgruppen miteinander verglichen Schließlich wurde das histologische Verhalten von Lungen und Trachealgewebe, sowie von parabronchialen Lymphknoten und Milz der Tiere nach Fixierung in 5%igem Neutralformol in HE bzw auch Mucicarmin und Kresylviolett gefärbten Paraffinschnitten kontrolliert

Die Untersuchungsergebnisse sind in einer Übersicht auf den Abb 4 wiedergegeben Es ist daraus zu ersehen, daß sowohl nach intranasaler Infektion mit

Maus pathogenem als auch mit Ei adaptiertem PR 8 (A) Grippevirus im Serum der Versuchsmause Hämagglutinations hemmende Antikorper vom 4 Tag nach der Virusinoculation an nachweisbar werden In allen Kontrollserien verliefen die Antikorper Untersuchungen negativ Dies spricht fur eine Spezifität der Reaktion des Tests bei Grippe Virusinfektionen der Maus, der biologische Reaktionskontrakt zwischen den Versuchstieren und dem Erreger ist damit erwiesen Zum gleichen Zeitpunkt fand ich nach Applikation des apparent Maus pathogenen Virusstammes in den Nebennierenrinden Änderungen der durchschnittlichen Zellkernvolumina im Sinne von Kernschwellungen, derselbe Befund war am 7 Tag nach der Infektion zu erheben Die Tiere dieser Versuchsserie starben durchweg zwischen dem 8 und dem 12 Tag nach der Infektion, dadurch wurde eine weitere Verfolgung dieses Phänomens verhindert Bei den Versuchstieren, denen der Ei adaptierte Grippe Virusstamm inoculiert worden war, wurden in weniger starker Auspragung gleichartige Reaktionen der Nebennierenrinde am 7 12 und 20 Tag mit Maximum am 12 Tag nach der Virusverabreichung vorgefunden Nach intranasaler Instillation von Allantoisflussigkeit normaler Huhnerembryonen blieben derartige Veränderungen aus

Die histologischen Untersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse 1 Tag nach intranasaler Instillation des Maus adaptierten PR 8 (A) Grippe Virus waren in dem abgeflachten und stellenweise luckenhaften Bronchialepithel vacuolige Zellveranderungen und eosinophile Nekrosen zu erkennen, die Zellkerne waren auffallig polymorph, teils geschwollen teils geschrumpft oder auch in Zerfall begriffen Die Lumina der deutlich erweiterten Bronchien und Alveolargänge enthielten vielfach reichlich krumelig schlierige eosinophile, mit Kernschutt untermischte Massen Im peribronchialen Bindegewebe und in den stark odematös aufgelockerten periarteriellen und perivenosen Gewebsbezirken fanden sich schwarmförmige lymphomonocytäre Zellanhäufungen Milz oder Lymphknotenveranderungen wurden nicht nachgewiesen Diese Veranderungen traten am 2 Tag nach der Infektion noch verstarkt in Erscheinung Hinzu gesellte sich der Befund einer homogenen Eiweißfullung großer Alveolarbereiche im Sinne eines Lungenodemes, einer starken venösen und capillären Stase sowie arteriitischer und phlebitischer Gefäßwandveränderungen In den Lymphknoten der Lungenwurzelbereiche fand sich ein kräftiger Sinuskatarrh Die Milz ließ sich außer einer Follikelauflockerung eine erhebliche Blutfülle der Sinus erkennen

4 Tage nach der Infektion war das feingewebliche Bild der Lungen insofern stark verändert, als die Korrelate einer anormalen Organdurchblutung sich erheblich zuruckgebildet hatten Es herrschten jetzt neben peribronchitischen, phlebitischen und arteriitischen Veranderungen Übergange des Lungenödemes in pneumonische Infiltrationen vor Das gewebliche Verhalten der Lymphknoten und der Milz entsprach etwa den Befunden des 2 Tages nach der Infektion

7 Tage nach der Infektion hatten sich die pneumonischen Reaktionen bei den meisten Tieren noch erheblich verdichtet, durch eine inzwischen erfolgte uberschießende und teils metaplastische Regeneration des Bronchialepithels und gleichartige Vorgänge an den Alveolardeckzellen traten in den Lungen von Tieren dieser Versuchsgruppe haufig zu den pneumonischen Veränderungen eindrucksvolle proliferative Reaktionen In Lymphknoten und Milz fanden sich zu diesem Zeitpunkt starke Follikelauflockerungen, Sinuserweiterungen mit Lymphoklasien in den Follikeln und eine deutliche Polymorphie der Zellen des Grundreticulum als Zeichen irritativer Veränderungen

Bei den Kontrollen des geweblichen Verhaltens von Mäusen, welche mit dem Ei adaptierten PR 8 (A) Grippevirusstamm infiziert worden waren fand sich 1 Tag nach der Infektion eine Abflachung des Epithelbelages der weiten, teils mit Schleim

a

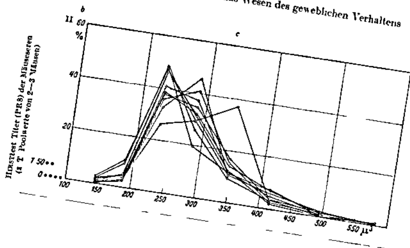
II

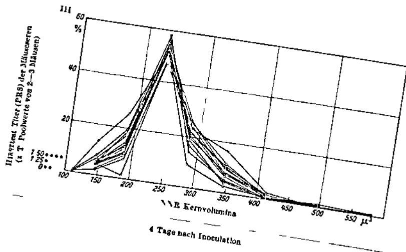


III



4 Tage nach Inoculation





4 Tage nach Inoculation

Nachweis eines biologischen Reaktionskontaktes sollte dabei durch zusätzliche Untersuchung der Versuchstier Seren auf zunehmende Fähigkeit zur Neutralisierung des homologen Virusstammes geprüft werden

1—2 Tage alte Säuglingsmäuse 1—3 Tage alte saugende Meerschweinchen und 6—8 Wochen alte ausgewachsene Mäuse wurden mit Coxsackie A_1, A_2 oder A_3 Virus infiziert Hierzu erhielten die Säuglingsmäuse 0 01 cm³, die Meerschweinchen 0 2 cm³ und die ausgewachsenen Mäuse 0 1 cm³ einer 1 1000 verdünnten virushaltigen Säuglingsmaus Muskelsuspension subcutan injiziert die LD_{50} von 0 01 cm³ des infektiösen Ausgangsmaterials lag für die Säuglingsmaus in den benutzten Suspensionen bei Verdünnungen zwischen 10⁶ und 10⁷ ⁵ (Methode nach REED u MUENCH [56 a])

Die Untersuchungen der Säuglingsmäuse erfolgten etwa 24 40 oder 50 Std nach der Infektion zum letzten Zeitpunkt hatten die Tiere Strecklähmungen der hinteren Extremitäten und waren moribund Die Untersuchungen der saugenden Meerschweinchen und der ausgewachsenen Mäuse erfolgte 1, 2 3 und 4 Tage nach der Infektion Alle diese Tiere machten keinen kranken Eindruck und ließen keine Verhaltensanomalien erkennen

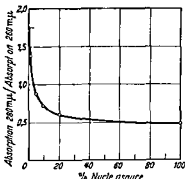


Abb 5 Funktion von Absorptions quotient Protein/Nucleinsäuren zu prozentualem Nucleinsäuregehalt einer Mischung beider Stoffgruppen (Nach O WARBURG u W CHRISTIAN [728])

Von jeweils 3 Säuglingsmäusen zusammen bzw von je 1 Meerschweinchen oder 1 ausgewachsenen Maus wurden 10—20 mg (Feuchtgewicht) Skeletmuskelgewebe von Beugern und Adduktoren aus dem hinteren Extremitäten bereich präpariert Für jede Untersuchungseinheit (Zeitpunkt Tierart Virusstamm) setzte ich so viele Tiere ein daß ich durchschnittlich 6—11 Einzelwerte erhielt Nach 4stündiger Extraktion des Muskelgewebes bei —18° C in 10%iger NaCl Lösung wurde eine 8stündige Dialyse des Extraktes im Zellophanschlauch gegen frische 10%ige NaCl Lösung durchgeführt In Stichproben versicherte ich mich durch Nachweisversuch von anorganischem und säurelöslichem Phosphor (Molybdänblau Methode) daß hiernach die niedermolekularen Bestandteile aus den Extrakten entfernt waren Anschließend erfolgte eine UV Absorptionsmessung der Extrakte bei den Banden 250—300 mμ Aus dem Verhältnis der Absorption bei 280 mμ Absorption 260 mμ ermittelte ich den prozentualen Gesamt Nucleinsäureanteil an den UV absorbierenden extrahierten Stoffen Ich legte diesen Werten Angaben von WARBURG u CHRISTIAN [728] zugrunde nach denen der relative Nucleinsäuregehalt als Funktion des Absorptionsquotienten Protein Nucleinsäure eingesetzt wird (Abb 5)

Parallel dazu wurde von allen Tieren entsprechendes Muskelgewebsmaterial nach Fixierung in 5%igem Neutralformol in HE und Myofibrillenfärbung (HEIDENHAIN) an Paraffinschnitten untersucht Außerdem wurde die Neutralisationskraft des Serums von jeweils 2 Meerschweinchen zusammen bzw von 3 ausgewachsenen Mäusen zusammen 14 Tage nach Infektion gegenüber den homologen Virusstämmen geprüft Hierzu ermittelte ich im Tierversuch die Depression der LD_{50} durch Zugabe aliquoter Serummengen zu Virusverdünnungen Für die Bestimmung der Infektionskraft jedes Sammelserum/Virus Gemisches setzte ich 4 Säuglingsmäuse (insgesamt 576 Tiere) ein

Die Untersuchungsergebnisse sind in der Abb 6 dargestellt Es ist daraus zu ersehen daß der prozentuale Anteil von Nucleinsäuren an UV absorbierenden

Substanzen in NaCl Extrakten von Muskelgewebe saugender Mäuse nach Coxsackie A_1 und A_2 Virusinfektion absanken am deutlichsten war dies nach A_1 Infektion zu beobachten Die festgestellten Unterschiede der Werte gegenüber Normalkontrollen haben nach Ausweis der t Verteilung den Charakter einer echten Differenz (Tab 1) Nach A_3 Virusinfektion trat jener Effekt dagegen nicht sicher in Erscheinung Bei infizierten saugenden Meerschweinchen wurden passager *gleichsinnige Verschiebungen — auch nach Coxsackie A_3 Virusinfektion — vor* gefunden Demgegenüber sprachen die Befunde bei ausgewachsenen Mäusen für eine nur auf die 24 Std Spanne nach A_1 Virusinfektion beschränkte relative Nucleinsäurevermehrung in den Extrakten und nach Coxsackie A_2 Virusinfektion für eine gleichartige Schwankung nach 48 Std der eine deutliche Senkung zur Untersuchungszeit von 24 Std nach der Infektion vorangegangen war

Tabelle 1 *Statistische Differenzen zwischen dem prozentualen Nucleinsäuregehalt im NaCl Extrakt von Coxsackie A Virus infizierten Säuglingsmäusen saugenden Meerschweinchen oder ausgewachsenen Mäusen einerseits und jeweiligen Normalkontrollierten andererseits*

[Angewandt wurde die Methode der t Verteilung, Student Biometrika 6 1 (1908)]

Versuch Stunden	Zahl der Versuchstierpools	Mittelwert der Prozent Nucleinsäure im NaCl Extrakt von Skeletmuskulatur	t	g (= Sicherheitsquotient)
		I Säuglingsmäuse		
		Coxsackie A_1 Virus		
Normalkontrolle	11	4 24 ± 0 93		
24—27	9	2 18 ± 0 92	5 34	> 1000 1
40—42	7	2 89 ± 0 62	3 46	> 100 1
48—50	6	2 32 ± 0 42	4 73	> 1000 1
		Coxsackie A_2 Virus		
24—27	8	3 65 ± 0 84	1 6	< 20 1
40—42	7	2 64 ± 0 62	3 94	> 1000 1
48—50	11	2 79 ± 0 87	4 15	> 1000 1
		Coxsackie A_3 Virus		
24—27	7	3 67 ± 0 86	1 48	< 20 1
40—42	9	3 31 ± 0 49	2 72	> 20 1
48—50	9	3 40 ± 0 25	2 63	> 20 1
		II Saugende Meerschweinchen		
		Coxsackie A_1 Virus		
Normalkontrolle	10	4 06 ± 0 36		
24	6	3 37 ± 0 19	4 45	> 1000 1
46—48	6	2 87 ± 0 49	3 03	> 100 1
64—72	6	3 15 ± 0 56	4 78	> 1000 1
86—92	6	3 05 ± 0 9	2 96	> 20 1

Meerschweinchen im Verlaufe einer inapparenten Coxsackie A Virusinfektion ohne Abnormitäten des histologischen Verhaltens vorübergehende Änderungen im inneren Gefüge der Skeletmuskulatur eintreten, wie sie auch in dem morphologisch und funktionell schwer geschädigten Muskelgewebe der Coxsackie A virusinfizierten Säuglingsmaus nachzuweisen sind.

Versuchen wir die heuristischen und experimentellen Unterlagen über gewebliche Reaktionen bei inapparenten Virusinfektionen zu ordnen, so kommen wir zu folgender

4. Zusammenfassung

Bei inapparenten Virusinfektionen können beträchtliche, für die jeweilige Infektion charakteristische morphologische Veränderungen entstehen und eindeutige gewebliche Läsionen eintreten. Sie entsprechen in ihrer Eigenart grundsätzlich den geweblichen Schäden, wie sie bei klinisch apparenten Erkrankungen im Verlaufe solcher Infektionen nachzuweisen sind. Darüber hinaus können beweisbare charakteristische Abweichungen vom geweblichen Normalverhalten bei inapparenten Virusinfektionen auch außerhalb des Bereiches morphologischer Darstellbarkeit liegen. Bei apparenten Erkrankungen im Verlaufe von Virusinfektionen pflegen die geweblichen Veränderungen nach Ergebnissen des Tierversuches umfangreicher und intensiver ausgeprägt zu sein als bei inapparenten Infektionen. Insgesamt besteht aber die Definition der inapparenten Infektion als „akute Krankheit" nach NICOLLE durchaus zurecht. Die Inapparenz oder Apparenz einer Wirts-Virusbeziehung ist letzten Endes lediglich eine Fiktion auf der Basis der konventionellen Beurteilung des Gesundheitszustandes unter Zugrundelegung des Fehlens oder Vorhandenseins offensichtlicher und störender Funktionsbeeinträchtigungen des Erreger befallenen Wirtes.

V. Auswirkungen inapparenter Virusinfektionen

In der Definition der inapparenten Infektion gehen wir davon aus, daß ein Geschehen dieser Art eine „immunité plus ou moins durable" hinterläßt. Das ist also eine obligate und sehr erwünschte Auswirkung; sie beansprucht aber das Interesse des Klinikers erst in zweiter Linie, nämlich dann, wenn für ihn epidemiologische Gesichtspunkte zur Geltung kommen. Im übrigen wird sich aber sein Augenmerk auf solche Auswirkungen richten, die in den Bereich der Nosologie hineinragen; unsere Kenntnisse hierüber sind gegenwärtig aber noch sehr lückenhaft. Das liegt wohl in erster Linie daran, daß die Überzahl unterschwelliger Infektionsverläufe weder mit einer klinisch ohne weiteres erkennbaren Beeinträchtigung der

organischen Leistungsfähigkeit belastet ist, noch daß auf dem Boden eines solchen Geschehens bleibende Schäden manifest werden. Nach allem, was wir bisher über inapparente Virusinfektionen gesagt haben, brauchen wir uns mit dieser häufigsten und wünschenswerten Verlaufsform nicht mehr zu befassen und können uns den seltenen Abweichungen von diesem Verlaufstyp zuwenden. Die bisher vorgelegten bewiesenen Tatsachen und Indizien sowie die daraus ableitbaren Möglichkeiten erlauben bestenfalls den Entwurf eines Bildes, welches aber zumindest dazu geeignet ist, die Identifikation bisher unbeachteter, auf der Basis einer inapparenten Infektion entstandener Phänomene und Effekte zu erleichtern. Mit einer Vertiefung der Einsicht in derartige Geschehensabläufe werden auch die daraus erhaltenen oder gar notwendigen Folgerungen für Epidemiebekämpfungen und nicht zuletzt auch für Gutachtensfragen einen wünschenswerten und sinnvollen Ausbau erfahren können.

1. Klinische Auswirkungen inapparenter Infektionen im infizierten Wirtsorganismus

Das bei einer inapparenten Virusinfektion vorausgesetzte Fehlen klinischer Symptome mußte korrekterweise *alle* möglichen nosologischen Folgen der Erreger-Wirtsauseinandersetzung umfassen. Es bedarf daher eines ausdrücklichen Hinweises, wenn dieser Grundsatz durchbrochen wird. Dies kann bei Krankheitserscheinungen erlaubt sein, welche zeitlich oder kausal mit einem infektiösen Prozeß zwar in unmittelbarem Zusammenhang stehen, von dessen Eigentümlichkeiten aber so sehr abweichen, daß es sich dabei mehr um eine Auswirkung der Infektion als um einen charakteristischen Teilbereich der Infektionskrankheit handelt. Für sie kann auch nicht in jedem Falle die These HÖRINGS [299] angewandt werden, daß die führenden Symptome stets unmittelbarer Ausdruck der Lokalisierung des betreffenden Infektionsstoffes seien.

Wir haben bereits in Kapitel II. 2 auf Mitteilungen über hämolytische Syndrome in Zusammenhang mit Virusinfektionen hingewiesen. In einem Falle [484] handelt es sich um eine hämolytische Anämie bei einer an einem akuten Lupus erythematodesähnlichen Krankheitszustand leidenden Frau; die kausale Verbindung der Erkrankung mit einer Virusinfektion wurde deshalb zur Diskussion gestellt, weil drei Monate nach Einsetzen der ersten Krankheitszeichen aus dem Blut der inzwischen ausgeheilten Patientin ein *Newcastle disease* Virus isoliert worden war. Diese Beobachtung berechtigt, isoliert betrachtet, keineswegs zu einer ursächlichen Verknüpfung der klinischen hämolytischen Krankheit mit der nachgewiesenen Virämie; sie ist jedoch im Zusammenhang mit anderen Beobachtungen bemerkenswert. Es gelang BETKE u. Mitarb. [64, 67] bei

einer Aufführung von Einzelheiten der einschlägigen bereits recht umfangreichen Literatur. Ein für unsere Betrachtung wesentliches Ergebnis dieser *Übersichtsdarstellungen über die Häufigkeit und Erscheinungsformen der Virusembryopathien* sagt aus (KUNTZEL), daß nach unseren heutigen Kenntnissen die Manifestationen einer Mißbildung des Kindes durch eine Virusinfektion der Mutter während der ersten drei Schwangerschaftsmonate am häufigsten durch das Rötelnvirus droht, danach folgen das Poliomyelitisvirus und hiernach mit Abstand in engeren Abstufungen Mumps, Masern, Grippe und andere Viren. Die experimentellen Prüfungen der hierfür verantwortlichen Reaktionen sind durch SCHEIDEGGER [*645*] und vor allem durch TONDURY [*689*, *690*] zusammengefaßt worden. Aus den Berichten dieser Autoren ist zu ersehen, daß die virusbedingten Störungen keineswegs erregerspezifisch sind. Vielmehr *stellen sie dem Embryo adäquate Schädigungen dar* (TONDURY) entsprechend der jeweiligen Entwicklungs-, phasenspezifischen Empfindlichkeit der verschiedenen Gewebe und Organe differiert die Lokalisation der Entwicklungsschäden je nach dem Angriffszeitpunkt während der Embryonalentwicklung („Stundenplan der Mißbildungen" — BOURQUIN). Schließlich verweist TONDURY nachdrücklich auf die Möglichkeit eines intrauterinen Absterbens solcherart geschädigter Früchte hin.

Die aus den angegebenen Befundermittlungen ersichtlichen drei Möglichkeiten

1. des Abortes als Folge von Virusinfektionen frühschwangerer Frauen,
2. der Entwicklungsstörung und späteren Mißbildung des Kindes aus der gleichen Ursache oder
3. der manifesten Virus-Infektionskrankheit des Neugeborenen bei Spätschwangerschafts- oder Dauerinfektionen

sind grundsätzlich nicht daran gebunden, daß sich der mütterliche Organismus mit dem jeweiligen Erreger in Form der klinisch apparenten Infektionskrankheit auseinandersetzt. Die letztgenannte Form scheint nach den oben angeführten Berichten besonders bei Infektion mit jenen Viren (Herpes, Cytomegalie) einzutreten, wo fakultativ ein Dauerkontakt mit dem humanen Wirt angenommen werden kann, wo also keine inapparente Infektion im Sinne unserer Definition vorliegt. Offensichtlich kann auch eine Vaccineviruskrankheit (RUCKES) eines Neugeborenen ohne Erkrankung, jedoch erwiesenem Umgebungs-Viruskontakt der Mutter auftreten, ferner eine Coxsackie-A-Viruserkrankung (FREUDENBERG u. Mitarb.) oder eine Choriomeningitis (KOMROWER u. Mitarb.) durch Übertragung von der inapparent infizierten Mutter bei dem Kind manifest werden, und ebenfalls berichtet TWINING-MCMATH [*705*] von einer Neugeborenen-Poliomyelitis, wobei der homologe Virusstamm aus *dem Stuhl der klinisch völlig gesunden Mutter* isoliert worden war. Aus der Darstellung von KUNTZEL [*414*] geht hervor, daß die Annahme

inapparenter Virusinfektionen während der Frühschwangerschaft mit den angegebenen fatalen Auswirkungen durchaus nicht von der Hand zu weisen ist und von Fall zu Fall zu Recht besteht Auf der anderen Seite ist allerdings — wie wir schon sagten (Kapitel III 4) — bekannt daß eine Schwangerschaft a priori dazu geeignet ist eine Virusinfektion in den Bereich der klinischen Krankheit zu steigern und schließlich ist aus der Zusammenstellung KUNTZELS zu ersehen daß die Häufigkeit von Virusembryopathien — bezogen auf die bisher ermittelte jeweilige Ätiologie — unabhängig von den Kontagionsindices der betreffenden Infektionen zu sein scheint Endlich darf das gegensätzliche Phänomen der Geburt gesunder Kinder von virusinfektionskranken Müttern wie dies für die Graviditätspoliomyelitis von FREETH [207] HÜRNEY [323] KLEIN u SITTIG [377] SETÄLÄ [612] und SHELOKOW u Mitarb [612a] berichtet worden ist und wobei die Möglichkeit einer diaplacentaren Virus und Antikörperbeschickung des Kindes im Sinne einer natürlichen Simultanimpfung zu erwägen ist nicht außer acht gelassen werden In der Beobachtung von SHELOKOW u Mitarb ist dies durch Virusisolierung und Antikörpernachweis bei dem gesunden Kind belegt worden

Es ist also nach allem was bisher über diese Fragestellungen an zuverlässigen Unterlagen existiert keine ausreichende Vorstellung über viele Einzelheiten der Beziehungen zwischen dem mütterlichen sowie dem fetalen Organismus und dem Erreger im Verlaufe einer Virusinfektion während einer Gravidität möglich Grundlagenerkenntnisse sind jedoch erbracht und der Blick auf die sich ergebenden Probleme gelenkt

Ein ebenfalls sehr inniger wenn auch *zeitlich beschränkter Kontakt* zwischen zwei Organismen wird durch eine parenterale Übertragung von Gewebsmaterial geschlossen — also bei Bluttransfusionen Gewebe *Implatationen und parenteraler Verabreichung von Zellmaterial* Die Durchsicht der Literatur nach Übertragungen von Infektionskrankheiten durch Bluttransfusionen erbringt nun eine zunächst verblüffende Feststellung Es finden sich zwar zahlreiche Mitteilungen von Übertragungen infektiöser Hepatitis wir brauchen uns aber aus den bereits in Kapitel II 4 genannten Gründen damit nicht weiter auseinanderzusetzen Im übrigen sind aber Berichte von transfusionsbedingten Virusinfektionsübertragungen Raritäten Das mag zum Teil daran liegen daß Veröffentlichungen *dieser Art aus naheliegenden Gründen einer verständlichen Zurückhaltung* der Bekanntgabe unterworfen sind die Mitteilungen von DE VOS u KUIPERS [722] über eine Mononucleose Übertragung und von WOOD [750] der über eine Bacillus *Bang* Infektion durch eine Bluttransfusion berichtet lassen aber vermuten daß das Ausbleiben über Berichte der Transfusionsinfektionen mit den akut verlaufenden cyclischen Virusinfektionen *also auch der Übertragungen inapparenter Infektionen auch* andere Gründe haben muß Mangels besserer Kenntnisse sind wir hier

Häufung von apparenten und inapparenten Infektionen Anstoß zu der Manifestation von Systemerkrankungen des RES im Sinne einer Reaktivitätserkrankung des antikörperbildenden Apparates geben könnte. Inapparente Virusinfektionen schwangerer Frauen sind als Ursache von Mißbildungen oder von Viruserkrankungen neugeborener Kinder zu berücksichtigen. Die Gefahr einer Erregerübertragung von unterschwellig infizierten Organismen auf anders empfängliche Individuen ist auch bei Inoculation von Gewebeanteilen oder Zellmaterial zu befürchten; sie hat aber nach unseren bisherigen Kenntnissen über echte inapparente Infektionen der hier vorgelegten Definition keine wesentliche Bedeutung für die Bluttransfusion. Wenn das Phänomen der inapparenten Infektion für das befallene Individuum neben dem geringen Risiko eines bleibenden Spätschadens den Vorteil der „stillen Feiung" enthält, so verschleiern andererseits derartige Infektionsverläufe den Zug einer Erregerausbreitung innerhalb einer Lebensgemeinschaft; auch die im wesentlichen auf eine *Krankheits-* und nicht auf eine *Infektions*erfassung abgestimmte gesundheitsbehördliche Überwachung gibt in der praktischen Handhabung vorerst keine wesentliche Hilfestellung zu einer besseren Erfassung derartiger Wirts-Erregerbeziehungen. Die vielschichtigen Probleme der klinischen, sozialen und prophylaktischen Medizin, vor welche die inapparente Infektion uns stellt, läßt ihre vermehrte Beachtung als wünschenswert erscheinen.

Literatur

1 ABEL, R Überblick uber die geschichtliche Entwicklung der Lehre von der Infektion, Immunität und Prophylaxe KOLLE u WASSERMANN Handb d pathogenen Mikroorganismen Bd 1/I 3 Aufl Jena—Berlin—Wien 1927, 1

2 ABRAMSON, H, M GREENBERG and M C MAGGE Poliomyelitis in the newborn infant J Pediatrics 43, 167 (1953)

3 ACKERMAN, W W, and R B JOHNSON Some energy relations in a host virus system J of Exper Med 97, 315 (1953)

4 ACKERMAN, W W, and H KURTZ Observations concerning a persisting infection of HeLa cells with poliomyelitis virus J of Exper Med, 102 555 (1955)

5 ADAMSON, J D, J P MOODY, F W PEARL R A SMILLEE J C WIKS and W J WOOD Poliomyelitis in the Arctic Canad Med Assoc J 61, 339 (1949)

6 AHVENAINEN, E K Inclusions disease or generalized salivary gland virus infection Report of five cases Trans 10 Scand Congr of Path and Bacteriol Acta path scand (Køpenh) Suppl 93 159 (1952)

7 AINSLIE, J D Increase in virulence of the Lansing strain of poliomyelitis virus with passage in mice J of Immun 67, 331 (1951)

8 ALBRECHT, W Das Verhalten der alkalischen und sauren Phosphatase im Muskel der mit Coxsackie Viren infizierten ausgewachsenen Maus Z Naturforsch 11b, 633 (1956)

9 ALBRECHT, W u R GADEKE Weitere chemische, histiochemische und histologische Untersuchungen uber Veränderungen in Geweben von Sauglingsmäusen nach Coxsackie Virusinfektion Z Naturforsch 11b 241 (1956)

10 ALEXANDER R A and P J DUTOIT *The immunization of horses and* mules against horsesickness by means of the neurotropic virus of mice and guinea pigs Onderstepoort J Vet Sci and An Husb 2, 375 (1934)

11 ANDERSON, J F and J GOLDBERGER The period of infectivity of the blood in measles J Amer Med Assoc 57, 113 (1911)

12 ANDERSON S G The mechanism of the union between influenza virus and susceptible cells Austral J Exper Biol a Med Sci 25, 83 (1947)

13 ANDERSON, S G *Mucins and mucoids in relation to influenza virusaction* I Inactivation by RDE and by viruses of the influenza group of the serum inhibitor of haemagglutination Austral J Exper Biol a Med Sci 26, 347 (1948)

14 ANDERSON, S G Experimental rubella in human volunteers J of Immun 62, 29 (1949)

15 ANDERSON, G W, and J L RONDEAU Absence of tonsils as a factor in the development of bulbar poliomyelitis J Amer Med Assoc 155, 1123 (1954)

16 ANDERSON, G W, G ANDERSON A E SKAAR and F SANDLER The risk of poliomyelitis after tonsillectomy Ann of Otol 59 602 (1950)

17 ANDERSON, G W, G ANDERSON, A SKAAR and F SANDLER Poliomyelitis in Pregnancy Amer J Hyg 55, 127 (1952)

18 ANDERSON, S G, M DONNELLEY, W J STEVENSON, N J CALDWELL and M EAGLE Murray valley encephalitis surveys of human and animal sera Med J Austral 4, 110 (1952)

19 ANDERSON, G W, and A E SKAAR Poliomyelitis occuring after antigen injections Pediatrics 7 741 (1951)

148 DASCOMB, H E, C V ADAIR and N. ROGERS Serologic investigations of herpes simplex virus infections J Labor a Clin Med 46, 1 (1955)

149 DAVIDSOHN, I, and J M MORA Appendicitis in measles Arch of Path 14, 757 (1932)

150 DEAN, D J Development of a mouse colony free from Theiler virus Annual Rep Div Laborat N Y State Dep Health 1948

151 DEAN, D J Postnatal immunity in mouse encephalomyelitis J of Immun 68, 549 (1952)

152 DEAN, D J, and G DALLDORF The susceptibility of the hamster to mouse encephalomyelitis virus J of Exper Med 88, 645 (1948)

153 DEGKWITZ, R Über Versuche mit Masernrekonvaleszentenserum Z Kinderheilk 25, 134 (1920)

154 DEGKWITZ, R Über Masernrekonvaleszentenserum Z Kinderheilk 27, 171 (1921)

155 DELAUNAY, A Lieux de formation des anticorps Verh I Internat Allergie Kongr 1951, 214

156 DEPOUX, R, and A ISAACS Interference between Influenza and Vaccinia viruses Brit J Exper Path 35, 415 (1954)

157 DETTEL, R E jr, M B BAWELL, M MATUMOTO and A B SABIN Status and significance of inapparent infection with virus of Japanese B encephalitis in Korea and Okinawa in 1946 Amer J Hyg 51, 13 (1950)

158 DICK, G F, and G H DICK A skin test for susceptibility to scarlet fever J Amer Med Assoc 82, 265 (1924)

159 DICK, G W A, and F. L GEE Immunity to yellow fever nine years after vaccination with 17D vaccine Trans Roy Soc Trop Med (Lond) 46, 449 (1952)

160 DICKIE, H A, and M E MURPHY Laboratory infection with histoplasma capsulatum Amer Rev Tbc 72, 690 (1955)

161 DIEZEL, P B Mikrogyrie infolge cerebraler Speicheldrusenvirusinfektion im Rahmen einer generalisierten Cytomegalie bei einem Säugling Zugleich ein Beitrag zur Theorie der Windungsbildung Virchows Arch 325, 109 (1954)

162 DOERR, R Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik Handbuch d Virusforschung Bd I, S 42 Wien Springer 1938

163 DOERR, R Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik Art und Lokalisation der anatomischen Veränderungen, Organo und Cytotropismen Handbuch d Virusforschung Bd I, S 81ff Wien Springer 1938

164 DOERR R Allgemeine Beurteilung der Immunitatsverhältnisse bei Viruskrankheiten „Naturliche Resistenz' und erworbene Immunität Handbuch d Virusforschung Bd I, S 86ff Wien Springer 1938

165 DOERR R Die Lehre von den Infektionskrankheiten in allgemeiner Darstellung Lehrbuch der inneren Med, 5 Aufl, S 110 Berlin Springer 1942

166 DOERR, R Mensch und Tier als Virustrager und Virusausscheider Handbuch d Virusforschung Ergänzungsband I, S 88ff Wien · Springer 1944

167 DOERR, R Mensch und Tier als Virusträger und Virusausscheider Herpes febriles Handbuch d Virusforschung, Ergänzungsband I S 152 Wien Springer 1944

168 DOERR, R *Die Infektion als Gast Wirt Beziehung mit besonderer Berücksichtigung der tierpathogenen Virusarten* Arch Virusforsch 2, 87 (1944)

169 DOERR, R Immunitätsforschung, Bd IV, Antikorper II, S 156 Wien Springer 1949

170 DOLGOPOL, V B, and M D CRAGAN Myocardial changes in Poliomyelitis Arch of Path 46, 202 (1948)

171 DOUGHERTY, T F, and A. WHITE Functional alterations in lymphoid tissue induced by adrenal cortical secretion Amer J Anat 77, 81 (1945)

172 Drake M L C Ming and Vineland Gamma Globulin in Epidemic Hepatitis Comparative value of two dosage levels apparently near the minimal effective level J Amer Med Assoc 155 1302 (1954)

173 Droese, W Über die Fettoleranz der Säuglinge Klinisch experimentelle Untersuchung des Gallensäuren und Lipasengehaltes im Duodenalsaft Ann Pediatr 178 121 (1952)

174 Droese W u H Stolley Die Ausnutzungskoeffizienten von Gesamtfett Fettsäuren und Phosphatiden gesunder und infektkranker Säuglinge ein Maßstab für die Stoffwechselvorgänge im Ablauf einer parenteralen Infektion Klin Wschr 1955 726

174a Droese W u H Stolley Untersuchungen uber den Fettstoffwechsel im Säuglingsalter I Mitteilung Gesamtfett Fettsauren und Phosphatidbilanzen bei Sauglingen mit parenteralen Infektionen ein Beitrag zur Pathogenese der parenteral bedingten Ernährungsstorungen im Sauglingsalter Z Kinderheilk 77 532 (1956)

175 Dublin W B and C P Larson Pathologic findings in Poliomyelitis Amer J Clin Path 13 15 (1943)

176 v Dungern F Die Antikorper Jena 1903

177 Dunham W B and Fr M Ewing Apparent multiplication of the Lansing Poliomyelitis virus in cortisone treated chick embryos J Bacter 65 224 (1953)

178 Farle I P Influence of the ingestion of collostrum on the proteins of the blood sera of young foals kids lambs and pigs J Agric Res 51 479 (1935)

179 Ehrlich P Über Immunitat durch Vererbung und Saugung Z Hyg 12 183 (1892)

180 Enderlein G Bakterien Cyclogenie Berlin Leipzig 1925

181 Enders J F J Stokes E P Maris and W Berenberg Attenuation of virulence with retention of antigenicity of mumps virus after passage in the embryonated egg J of Immun 54 283 (1946)

182 Enright J B and W W Sadler Presence in human sera of complement fixing antibodies to virus of sporadic bovine encephalomyelitis Proc Soc Exper Biol a Med 85 466 (1954)

183 Espinoza S y J Daneri N Estudio anatomo patologico de treinta y ocho casos de poliomielitis anterior aguda Rev chil Pediatr 23 409 (1952)

184 degli Esposti A Syndroma di Frohlich doppo poliomielite Clin pediatrica 31 635 (1949)

185 Esser Trimberger I u W Klone Die spezifische Diagnose der Mumps infektion Z Hyg 137 452 (1953)

185a Evargius in Haeser Lehrbuch der Geschichte der epidemischen Krankheiten S 47

186 Fallon R J Serological epidemiology of poliomyelitis distribution of immunity to poliomyelitis virus Lancet 1956 65

187 Farmer A D Poliomyelitis in identical twins Med J Austral 1 141 (1955)

188 Feitz E T B Mandel and E Racker Susceptibility of mice free of Theilers virus (TO strain) to infection with TO virus J of Exper Med 98 427 (1953)

189 Fendel, H Eine toxoplasmotische Zwillingsgeburt Virchows Arch. 327 293 (1955)

190 Fenner F The epizootic behaviour of mouse pox (infectious ectromelia) Brit J Path 29 69 (1948)

191 Fenner F The clinical features and pathogenesis of mouse-pox (Infectious ectromelia of mice) J of Path 60 529 (1948)

324 HURST, E W Infection of the rhesus monkey and the guinea pig with the virus of equine encephalomyelitis J of Path 42, 271 (1936)

325 HUTCHISON, J H Congenital Agammaglobulinaemia Lancet 6895, II, 844 (1955)

326 HYDE, J B, and B CAMPBELL Virus as a primary plasmacytogenic agent in brain tissue J of Neuropath 10 408 (1951)

327 IMAMURA, A, H ONO, Z ENDO and J KAWAMURA Studies on the etiology of scarlet fever Jap J Exper Med 12, 601 (1934)

328 IMAMURA, A, H ONO, Z ENDO and J KAWAMURA Studies on the etiology of scarlet fever Jap J Exper Med 13, 341 (1935)

329 IVANOVICS, G S HORVATH u E SZOLLÓSY Über die Adsorptionsfähigkeit der Innenoberfläche der Blutgefäße fur das Influenzavirus und verwandte Virusarten Naturwissenschaften 20, 482 (1954)

330 JACOB, H Poliomyelitisstudien I Die postpoliomyelitischen Angiopathien als mogliche Grundlage „postpoliomyelitischer Zustandsbilder" und Nachkrankheiten Dtsch Z Hervenheilk 169, 340 (1953)

331 JACOB, H Die Anteilnahme des Zentralnervensystems bei Viruserkrankungen des Menschen Verh dtsch Ges Path 38, 433 (1955)

332 JANCSÓ, N, u A JANCSÓ Gabor Speicherung arteigener und artfremder Proteine in den Zellen des Retikuloendothels Experientia (Basel) 8, 465 (1952)

333 JENNER, E An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae, a disease discovered in some of the western countries of England, particularly Gloucestershire and known by the name of cowpox London 1798

334 JEZIERSKI, A Préparation du sérum contre la poliomyelite sur l âne — Separation de l'immuno gamma globuline et sa valeur Ann Inst Pasteur 89, 206 (1955)

335 JORG, J CH G Handbuch zum Erkennen und Heilen der Kinderkrankheiten Leipzig C Cnobloch 1826

336 JOHN, H J Statistical study of 6000 cases of diabetes Ann Int Med 33, 925 (1950)

337 JOHNSON, J F, N Y BINGHAMTON and PH M STIMSON Clinical Poliomyelitis in the early neonatal period Report of a case J of Pediatr 40, 733 (1952)

338 JOHNSSON, T Studies on the etiology of Bornholm disease (epidemic pleurodynia) II Epidemiological observations Arch Virusforsch (Wien) 5, 401 (1954)

339 JÜRGENS, G Grundlagen der Epidemiologie Leipzig J A Barth 1936

340 JURGENS G Wesen und Entstehung der Seuchen Med Klin 1940, 65

341 JUNGEBLUT C W The power of normal human sera to inactivate the virus of Poliomyelitis in its relation to blood grouping and to exposure J of Immun 24, 157 (1933)

342 JUNGEBLUT, C W A preliminary note on the isolation of human poliomyelitis virus from the heart of fetal case of the disease 3 Europ Internat Poliomyelitis Kongreß, Amsterdam 1950

343 JUNGEBLUT, C W and G DALLDORF Epidemiological and experimental observations on the possible significance of rodents in a suburban epidemic of poliomyelitis Amer J Publ Health 33, 169 (1943)

344 JUNGEBLUT, C W, and L W SMITH Blood grouping in poliomyelitis Its relation to susceptibility and the neutralizing property of coagulescent sera J of Immun 23, 35 (1932)

345 JUNGEBLUT, C W, and M A STEVENS Attemps to isolate poliomyelitis virus from the paralyzed muscle of patients during acute stage of the disease Amer J Clin Path 20, 701 (1950)

346 Jurow S S and V B Dolgopol Interstitial pneumonia and focal myocarditis in poliomyelitis Amer J Med Sci 226 393 (1953)

347 Kaiser M Die Basler Fälle von Encephalitis post vacc vom österreichischen Standpunkt aus gesehen Schweiz med Wschr 1946 1075

348 Kalm H Zum Verständnis des Lähmungsverlaufes bei der Heine Medinschen Krankheit Dtsch Z Nervenheilk 167 187 (1952)

349 Kalm H Zur histologischen Diagnose Poliomyelitis im Tierexperiment Arch Virusforsch (Wien) 6 183 (1955)

350 Kalter S S J F Prier and H Zaman Virus proliferation in hypoxic mice and chick embryos J of Exper Med 102 475 (1955)

351 Kamerbeek A F H M Het Rubella problem in het licht van Nederlandse ervaringen Dissert Leiden 1949 Leiden Stenvert Kroese 1949

352 Karelitz S u B Schick Masernschutzimpfung mit Erwachsenenserum reaktiviert durch Exposition mit Masern Wien med Wschr 1932 1395

353 Keidan S E K McCarthy and J C Haworth Fatal generalized vaccinia with failure of antibody production and absence of serum gamma globuline Arch Dis Child 28 110 (1953)

354 Keller W Zum Begriff der Parallergie Z Kinderheilk 57 791 (193[illegible])

355 Keller W Grundsätzliches zur Frage der Keuchhustenvaccination Mschr Kinderheilk 68 67 (1937)

356 Keller W Über die Vorkrankheit der Poliomyelitis Kinderärztl Prax 10 249 (1939)

357 Keller W Disposition und Dispositionsprophylaxe der Poliomyelitis Münch med Wschr 1942 679

358 Keller W Poliomyelitis (Theoretischer Teil) Mschr Kinderheilk 98 81 (1950)

359 Keller W Die Schicksalsgemeinschaft von Mensch und Tier als Grundlage einer Infektionslehre Klinische Vorlesungen der Kinderhk

360 Keller W u P Sauthoff Antikörperbestimmungen beim Menschen nach Impfung mit der Poliomyelitisvaccine der Behringwerke (Charge 7) Klin Wschr 1955 737

361 Keller W u R Sauthoff Über die Bildung neutralisierender Antikörper beim Menschen nach Poliomyelitisschutzimpfung mit der Behringvakzine Dtsch med Wschr 1955 1329

362 Keller W u W Schaefer Untersuchungen zur Ätiologie der postvakzinalen Erkrankungen des Zentralnervensystems Jb Kinderheilk 125 253 (1929)

363 Keller W u E Schomerus Zur Frage der biologischen Heilung der Tuberkulose Z Tbk 97 163 (1951)

364 Keller W u O Vivell Poliomyelitis ähnliche Krankheitsbilder und ihre Erreger beim Menschen Erg inn Med N F 5 1 (1954)

365 Keller W u O Vivell Zur Frage der klinischen und epidemiologischen Bewertung der Poliomyelitis Komplementbindungsreaktion Arch Kinderheilk 153 80 (1956)

366 Kempe C H Passive immunity to vaccinia in newborn infants I Placental transmission of antibodies II Response to vaccination of newborn infants Yale J Biol a Med 24 328 (1952)

367 Kempe C H and S S Benenson Vaccinia Passive immunity in newborn infants I Placental transmission of antibodies II Response to vaccinations J of Pediatr 42 525 (1953)

368 Kidder L A Cerebral and visceral inclusion of infancy Amer J Clin Path 22 870 (1952)

495 MURRAY, R, W C L DIEFENBACH, F RATNER, N C LEONE and J W OLIPHANT Carriers of hepatitis virus in the blood and viral hepatitis in whole blood recipients Confirmation of Carrier State by Transmission Experiments in Volunteers J Amer Med Assoc 154, 1072 (1954)

496 NAGEL, H C · Das Verhalten des Maul und Klauenseuchevirus in neugeborenen Laboratoriumstieren Zbl Bakter I, Orig 159, 40 (1953)

497 NAUCK E G Die Pathologie der Viruskrankheiten Zbl Bakter I Orig 160 139 (1954)

498 NEEFE, J R, R F NORRIS, J G REINHOLD, C B MITCHEL and D S HOWELL Carriers of Hepatitis Virus in the Blood and Viral hepatitis in whole blood recipients Studies on donors suspected as carriers of hepatitis virus and as sources of post transfusion viral hepatitis J Amer Med Assoc 154, 1066 (1954)

499 NETTLESHIP, A, and D E FLETCHER The altered pathology of poliomyelitis in a local area J of Neuropath 1, 250 (1951)

500 NICOLLE CH Naissance, vie et mort des maladies infectieuses Paris Librairie F Alcan 1930

501 NICOLLE, CH Destin des maladies infectieuses Paris Libr F Alcan 1933

502 NICOLLE CH, et E CONSEIL Pouvoir préventif du sérum d'un malade convalescent de rougeole Bull Soc méd Hop Paris 42, 336 (1918)

503 NIERHAUS, G, K KLEIN u R HAAS Über eine Q fieberepidemie in Nord hessen Medizinische 1952, 1524

504 NIKOLITSCH M Zweiter Beitrag zur Frage des Infektionsmechanismus bei den neurotropen Virusarten Arch f Hyg 137, 11 (1953)

505 NILSBY, I Non bacterial meningo encephalitides in children With special reference to spontaneous postcatarrhal and varicella meningo encephalitis Acta paediatr (Stockh) *43, Suppl 95 (1954)*

506 NISHIZAWA, Y and K OKANO The significance of viremia in the pathway of infection of poliomyelitis Arch of Pediatr 70, 71 (1953)

507 NOBÉCOURT P La rougeole pendant la première année Etude clinique Pediatr e puericult 1, 253 (1932)

508 NOTTER L Das Trauma in der Auslösung der Poliomyelitis Z Kinder heilk 63 650 (1943)

509 O CONNOR, S, and R R WAGNER Age and Susceptibility to Neurotropic Influenza Virus Proc Soc Exper Biol a Med 86, 332 (1954)

510 O LEARY J I M SMITH and H REAMS Influence of age on susceptibility of mice to St Louis encephalitis virus and on the distribution of lesions J. of Exper Med 75, 233 (1942)

511 OLITZKY, P K Further studies of the agent in intestines of normal mice which induces encephalomyelitis Proc Soc Exper Biol a Med 43 296 (1940)

512 OLITZKY, P K A transmissible agent (THEILER Virus) in the intestines of normal mice J of Exper Med 72, 113 (1940)

513 OLITZKY, P K and J CASALS Concepts of the immunology of certain virus infections Bull New York Acad Med 21, 356 (1951)

514 OTTO, R Über den Gehalt des Blutes an Diphtherieantitoxin bei gesunden *Erwachsenen, Rekonvaleszenten und Bacillenträgern nebst* Bemerkungen über die Bedeutung der letzteren bei Diphtherie Dtsch med Wschr 1914 *542*

515 OVERMAN, J R Antibody response of suckling mice to mumps virus I Immune response following immunization with mumps virus vaccine J of Immun 73, 244 (1954)

516 OVERMAN J R Antibody response of suckling mice to mumps virus II Relation of onset of antibody production to susceptibility to mumps virus in fection J of Immun 73, 249 (1954)

517 OVERMAN J R and L KILHAM The inter relation of age immune res ponse and susceptibility to mumps virus in hamsters J of Immun **71** 352 (1953)

518 PAGEL W Die allgemeinen pathomorphologischen Grundlagen der Tuber kulose Berlin Springer 1927

518a DU PAN M Bericht über die Antikörper gegen Kinderlähmung in be stimmten Genfer Famil en Msch Kinderheilk **104** 136 (1956)

519 PANUM P L Beobachtungen über das Masernkontagium Virchows Arch **1**, 492 (1847)

520 PASTEUR L CHAMBERLAND et ROUX Sur une maladie nouvelle provo quée par la salive d un enfant mort de la rage C r Acad Sci (Paris) **92** 159 (1881)

521 PAUL, J R J L MELNICK V H BARNETT and N GOLDBLUM A survey *of neutralizing antibodies to poliomyelitis virus in Cairo Egypt Amer J Hyg* **55** 402 (1952)

522 PAUL J R J L MELNICK and J T RIORDAN Comparative neutraliz ng antibody patterns to Lansing (type 2) Poliomyelitis virus in different population Amer J Hyg **56** 232 (1952)

523 PAUL, J R J T RIORDAN and L M KRAFT Serological epidemiology antibody patterns in North Alaskan Eskimos J of Immun **66** 695 (1951)

524 PAUL J R J T RIORDAN and J L MELNICK Antibodies to 3 d fferent antigenic types of poliomyelitis virus in sera from North Alaskan Eskimos Amer J Hyg **54** 275 (1951)

525 PAVILANIS V et A FRAPPIER Etudes de la distribution des anticorps neutralisants de la souche Lansing et de l incidence de la poliomyélite au cours d une epidemie hivernale dans une population isolee Ann Inst Pasteur **81** 583 (1951)

526 PAVILANIS V et P LÉPINE *Recherche comparee de anticorps seriques de type* Lansing chez les habitants de la province de Quebec Ann Inst Pasteur **83** 1 (1952)

527 PEALE A R and P F LUCCHESI Cardiac muscle in Pol omyelitis Amer J Dis Childr **65** 733 (1943)

528 PEARCE J M Cardiac lesions in rabbits produced by a filtrable virus (virus III) *Arch of Path* **28** 827 (1939)

529 PEARCE J M and A F LACORTE Effects of an Antihyaluronidase Sub stance and of Hyaluronidase on Growth of Virus Induced Fibromas Proc Soc Exper *Biol a Med* **86** *573 (1954)*

530 PEART A F W and F P NAGLER Measles in the Canadian Arctic 1952 J Publ Health **45** 146 (1954)

531 PEDERSEN P M Poliomyelitis in Abhängigkeit von der Tonsillektomie Ann Otol **56** 281 (1947)

532 PELLISSIER A Isolement d un virus encephalomyélitique a Brazzaville III Culture sur œuf embryonné et conclus ons Ann Inst Pasteur **86** 227 (1954)

533 PELLISSIER A et F TRINQUIER Isolement d un virus encéphalitique au cours d une petite épidémie de poliomyélite clinique à *Brazzaville* Etude experi mentale et ép demiologique Ann Inst Pasteur **85** 316 (1953)

534 PELLISSIER A et F TRINQUIER Le virus humain dit encéphalomyélitique de Brazzaville est en réalité un virus poliomyélitique type I Les caractères bio logiques anormaux de ce virus tropical Ann Inst Pasteur **89** 193 (1955)

535 PESTEL M *L absence d amygdales pharyngiennes est elle un facteur pré* disposant a ux formes bulbaires de poliomyélite? Presse méd **1954** 1328

536 PETRILOWITSCH N Über die Verlaufsformen der Grippe encephalitis Med zinische **42** 1467 (1955)

537 PETTE H H DEMME u St KÖRNYEY Studien über experimentelle Poliomyel tis Dtsch Z Nervenheilk **128** 125 (1932)

538 v PFAUNDLER M Über stille Freiung (Erläutert an dem Beispiel der HEINE MEDINSchen Krankheit) Münch med Wschr 1928 45

539 v PFAUNDLER M Schutzimpfung und Heilserumbehandlung der Masern Mschr Kinderheilk 44 268 (1929)

540 PFEIFFER R Untersuchungen über das Choleragift Z Hyg 11 393 (1892)

541 PFEIFFER R u BESSAU Zit nach R DOERR Die Immunitätsforschung Bd I Antikörper I S 4 Wien Springer 1947

542 PFEIFFER R u MARX Die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe Z Hyg 27 272 (1898)

543 PFEILSTICKER Beiträge zur Pathologie der Masern Tübingen 1863

544 PILLEMER L L BLUM L LEPOW J H ROSS O A TODD and E W WARD The properdin system and immunity I Demonstration and isolation of a new serum protein properdin and its role in immune phenomena Science (Lancaster Pa) 120 279 (1954)

545 PILLEMER L M D SCHOENBERG L BLUM and L WURZ Properdin system and immunity II Interaction of the properdin system with polysaccharides Science (Lancaster Pa) 122 545 (1955)

546 PINTÉR M Antibodies to the Lansing strain of poliomyelitis virus in sera and colostra in Hungary Acta med (Budapest) 4 105 (1953)

547 PINTO M R Peripheral inoculation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in rodents Susceptibility and development of immunity Amer J Hyg 48 361 (1948)

548 v PIRQUET C Klinische Studien über Vaccination und vaccinale Allergie Leipzig F Deuticke 1907

549 PLENGE K zit nach HOTTINGER A Die Diphtherie Handb Inn Med, IV Aufl 1952 Bd 1/2 S 1243ff

550 PLOWRIGHT W Observations on the behaviour of rinderpest virus in indigenous African sheep Brit Vet J 108 450 (1952)

551 POETSCHKE G Zur Theorie provozierender und disponierender Faktoren bei der Poliomyelitis Klin Wschr 1956 284

552 POND W L S B RUSS W E LANCASTER J R AUDY and J E SMADEL Japanese Encephalitis in Malaya II Distribution of neutralizing antibodies in man and animals Amer J Hyg 59 17 (1954)

553 POSPÍŠILOVÁ V R SNÍTILOVÁ and A DEDKOVÁ Pruzkum výskytu klíštové meningo encephalitidy u lesních zaměstnanců od R 1939 Scripta med 27 153(1954)

554 POTEL K Krankheitsablauf der infektiösen Anämie der Pferde in Leber und lymphoretikulärem Apparat nach künstlicher und natürlicher Infektion Arch exper Vet Med 7 298 (1953)

555 PRIDDLE H D W R LENZ D C YOUNG and C S STEVENSON Poliomyelitis in pregnancy and puerperium Experience in Detroit Epidemics of 1949 and 1950 Amer J Obstetr Gynec 63 408 (1952)

556 PUGH R C B G H NEWNS and J A DUDGEON Hepatic necrosis in disseminated herpes simplex Arch Dis Child 29 60 (1954)

557 PULVER W Der Scharlach und seine Behandlung Bern Stuttgart H Huber 1954

558 QUILLIGAN J J jr Fatal herpes simplex infection in a newborn infant J Labor a Clin Med 38 742 (1951)

559 RAMOS ALVAREZ M and A B SABIN Characteristics of poliomyelitis and other enteric viruses recovered in tissue culture from healthy american children Proc Soc Exper Biol a Med 87 655 (1954)

560 REAGAN R L W C DAY M P HARMON and A L BRUECKNER Studies of Newcastle disease virus in the dog faced baboon (Papio procarius) Cornell Vet 42 366 (1952)

561 REAGAN, R L, F M SANSONE, S MOORE and A L BRUECKNER Electron microscopic studies of herpes simplex virus after propagation in the swiss albino mouse Texas Rep Biol a Med 11, 79 (1953)

562 REED, R W An epidemic of acute nephritis Canad Med Assoc J 68, 448 (1953)

562a REED, L J, and H MUENCH A simple method of estimating 50% end points Amer J Hyg 27, 497 (1938)

563 REICH, G CHR Neue Aufschlusse uber die Natur und Heilung des Schar lachfiebers Halle u Berlin Buchhandl des Hall Waisenhauses 1810

564 REISS, H J Zur pathologischen Anatomie der kindlichen Listeriosis Kinderarztl Prax (Sonderheft) 1953, 92

565 REISSIG M, and J L MELNICK The cellular changes produced in tissue cultures by herpes B virus correlated with the concurrent multiplication of the virus J of Exper Med 101, 341 (1955)

566 REITER H Die Bedeutung der symptomlosen „stummen Infektion ' fur die Immunitat Dtsch med Wschr 1925 1102

567 REITER, H Studien uber die stumme Infektion und ihre Folgen im Experi ment mit Recurrensspirochaten Dtsch med Wschr 1925, 1400

568 REMLINGER, P, et J BAILLY La rage du pigeon Ann Inst Pasteur 43, 1543 (1929)

569 REMLINGER, P, et J BAILLY La rage et les neuro infections mortelles auto sterilisables C r Soc Biol (Paris) 102 296 (1929)

570 REMLINGER, P, et J BAILLY Inoculation du virus rabique Flury au singe (Vortr Soc franc microbiol 6 5 1954) Presse méd 1954, 839

571 RIVERS, T M General aspects of pathological conditions caused by filter able virus Amer J Path 4 91 (1928)

572 RIVERS, T M Pathologic and immunologic problems in the virus field Amer J Med Sci 190 435 (1935)

573 RIVERS T M Viruses and KOCHS postulates J Bacter 33, 1 (1937)

574 RIVERS, T M and W S TILLET Studies on varicella J of Exper Med 38, 673 (1923)

575 RIVERS, T M, and W S TILLET Further observations on the phenomena encountered in attemps to transmit varicella to rabbits J of Exper Med 39, 777 (1924)

576 ROBBINS, F C, and J F ENDERS Tissue culture techniques in the study of animal viruses Amer J Med Sci 220, 316, (1950)

577 ROHRER H Die allgemeine morphologische Pathologie der Viruserkrankun gen bei Tieren Verh dtsch Ges Path 38, 38 (1955)

578 ROSSLE, R Referat uber Entzundung Verh dtsch Ges Path 19, 18 (1923)

579 ROSSLE, R Allergie und Pathergie Klin Wschr 1933, 574.

580 ROMER, P H Untersuchungen uber die intrauterine und extrauterine Antitoxinubertragung von der Mutter auf ihre Descendenten Berl klin Wschr 1901, 1150

581 ROODYN, L Encephalitis after yellow fever vaccination Brit Med J 4898 1226 (1954)

582 VAN ROOYEN C E, and A J RHODES Virus diseases of man Rabies and Pseudo rabies S 792ff New York Th Nelson a Sons 1948

583 ROSENBAUM, H E, and C G HARFORD Effect of fatigue on susceptibility of mice to poliomyelitis Proc Soc Exper Biol a Med 83, 678 (1953)

584 ROWLEY, B D The virulence of strains of bacterium coli for mice Brit J Exper Path 35, 528 (1954)

585 ROWLEY, B D Stimulation of natural immunity to escherichia coli infec tions Observations on mice Lancet 6857, 232 (1955)

631 Smith J H Encephalitis in an infant after vaccination with 17 D Yellow fever virus Brit Med J 4892 852 (1954)

632 Smith S C A F Rasmussen jr C A. Elvehjem and P F Clark Influence of hyper and hypothyroidism on susceptibility of mice to infection with Lansing poliomyelitis virus Proc Soc Exper Biol a Med 82 269 (1953)

633 Smithburn K C Rift valley fever the neurotropic adaptation of the virus and the experimental use of the modified virus as a vaccine Brit J Exper Path 30 1 (1949)

634 Smithburn K C Neutralizing antibodies against certain recently isolated viruses in sera of human beings residing in East Africa J of Immun 69 223 (1952)

635 Smithburn K C and A F Mahaffy Immunity of Bwamba fever virus among the residents of Uganda and Tanganyka Ann Trop Med Parasitol 46 61 (1952)

636 Sommers S C Wilson and F W Hartman Lymphoid lesions in polio myelitis J of Exper Med 93 505 (1951)

637 Sooter C A B F Howitt and R Gorrie Encephalitis in Midwest XI Neutralizing antibodies in wild birds of midwestern states Proc Soc Exper Biol a Med 79 507 (1952)

638 Southam Ch M and W J Babcock Effect of cortisone related hormones and adrenalectomy on susceptibility of mice to virus infections Proc Soc Exper Biol a Med 78 105 (1951)

639 Spain D M V A Bradess and V Parsonnet Myocarditis in Polio myelitis Amer Heart J 40 336 (1950)

640 Speransky A D Grundlagen der Theorie der Medizin Kapitel XII Die Rolle des Nervensystems in der Pathogenese gewisser Infektionskrankheiten S 92ff Berlin Saenger 1950

641 Sudwestdeutsches Ärzteblatt 1955 49 Kein Urteil uber Wert oder Unwert einer Methode

642 Sulkin S E and E Straus Studies on Q fever complement fixing antibodies in meat packers at Port Worth Texas Proc Soc Exper Biol a Med 67 139 (1948)

643 Sutton L S and C C Brooke Venezuelan equine encephalitis due to vaccination in man J Amer Med Assoc 155 1473 (1954)

644 Swarts Ch L and E F Kercher A fatal case of poliomyelitis in a newborn infant delivered by cesarean section following maternal death due to poliomyelitis Pediatrics 14 235 (1954)

645 Scheidegger S Entzundungen beim Embryo und Fotus bei experimentellen Virusinfektionen des Muttertieres (und Diskussion) Bull Schweiz Akad Med Wiss 8 346 (1952)

646 Schleissing W Poliomyelitis während der Schwangerschaft Ärztl Prax 1952 4

647 Schmidt H Grundlagen der spezifischen Therapie und Prophylaxe bakterieller Infektionskrankheiten Berlin Springer 1940

648 Schmidt H Grundsätzliches über die Pathogenese und Immunitat bei Infektionskrankheiten Gundel M Die ansteckenden Krankheiten S 36ff *Stuttgart Thieme 1950*

649 Schmidt H Die Bildung der Antikörper und ihre Bedeutung fur Infektion und Immunitat Verh dtsch Ges inn Med 58 8 (1952)

650 Schmidt D K Potel K H Pehl u H Gralheer Untersuchungen zur Pathogenese der infektiosen Anamie der Pferde Arch exper Vet Med 8 83 (1954)

651 Schmidt J R A and A F Rasmussen jr Inhibitory effect of cobaltous ions on multiplications of influenza virus Proc Soc Exper Biol a Med 81 244 (1952)

652 SCHMIDT, G, and S J THANNHAUSER A method for the determination of desoxyribonucleic acid ribonucleic acid, and phosphoproteins in animal tissues J of Biol Chem 161, 83 (1945)

653 SCHMIDT KESSEN, W Myokarditis bei Poliomyelitis Z inn Med 7, 177 (1952)

654 SCHMITT, H G, u F THIERFELDER Herpes zoster nach Rontgenbestrahlung Strahlenther 93, 417 (1954)

655 SCHMITZ, U Miliare Organnekrosen der Neugeborenen und Sauglinge („miliare Lebernekrosen") als Folge einer analogen Entzundung des Verdauungstraktus durch argentophile Stabchenbakterien (Listeria?) Virchows Arch 324, 438 (1953)

656 SCHNEIDER, L, u J SZATHMARY Über die Immunitat des neugeborenen Lammes Z Immun forsch 95 169 (1939)

657 SCHNEIDER, L, u J SZATHMARY Über die Immunität des neugeborenen Hundes Z Immun forsch 95, 177 (1939)

658 SCHNEIDER, L, u J SZATHMARY Über die Immunitat des neugeborenen Kaninchens Z Immun forsch 95, 189 (1939)

659 SCHNEIDER L, u J SZATHMARY Über die Immunitat der neugeborenen Saugetiere Z Immun forsch 95, 465 (1939)

660 SCHNEIDER, L, u J SZATHMARY Über die Immunitat des neugeborenen Meerschweinchens Z Immun forsch 98 24 (1940)

661 SCHULTZE, W H Der Wurmfortsatz im Podromalstadium der Masern Munch med Wschr 1933, 576

662 STANLEY, N F, D C DORMAN and J PONSFORD Antibodies to Coxsackie viruses in pooled human serum Austral J Exper Biol 31, 17 (1953)

663 STANLEY, N F, D C DORMAN and J PONSFORD Studies on the hepato encephalomyelitis virus (HEV) J of Exper Biol 32, 543 (1954)

664 STECHELE, U Über einen Fall von Poliomyelitis nach Trauma Arch Kinderheilk 131, 157 (1944)

665 STERNBERG, G Practical results of bacteriology Trans Assoc Amer Physic 1892, 98

666 STOCKS, P, and M N KARN A study of the epidemiology of measles Ann of Eugen 3, 361 (1928)

667 STOEBER, E Über das „Schwielenherz" des Säuglings Z Kinderheilk 65 114 (1947)

668 STOEBER E Weitere Untersuchungen uber epidemische Myocarditis („Schwielenherz") des Säuglings 2 Mitteil Z Kinderheilk 71 592 (1952)

669 STOKES, J jr Viral hepatitis Adv Surg 1952, 357

670 STOKES, J jr Viral hepatitis Amer J Med Sci 225 349 (1953)

671 STOKES, J jr, J F BERK, L L MALAMUT, M E DRAKE, L A BARONDESS, W J BASHE, I J WOLMAN J D FARQUHAR, B BEVAN, R J DRUMMOND, W D A MAYCOCK, R B CAPPS and A M BENNET The Carrier State in Viral Hepatitis J Amer Med Assoc 154, 1059 (1954)

672 STONE, J D Prevention of virus infection with enzyme of V cholerae I Studies with viruses of mumps influenza group in chick embryo Austr J Exper Biol a Med Sci 26 49 (1948)

673 STONE, J D Prevention of virus infection with enzyme of V cholerae II Studies with influenza virus in mice Austr J Exper Biol a Med Sci 26, 287 (1948)

674 STRIECK, F, u H E WILSON Untersuchungen uber den Stoffwechsel in der Inkubationszeit bei febrilen Infektionen und bei afebrilen Infekten Arch klin Med 157, 173 (1927)

720a VIVELL, O Typenbestimmungsversuche bei in Deutschland isolierten Coxsackie Virusstammen Arch Virusforsch (Wien) 5, 85 (1953)

721 VOGEL, ST, and H PINKERTON Spontaneous salivary gland virus disease in chimpanzees Arch of Path 60, 281 (1955)

722 DE VOS, J F, u F H KUIPERS Een geval van mononucleosis infectiosa overgebracht door bloedtransfusie Need Tijdschr Geneesk 1951, 3036

723 WAGENER Masernfragen Mschr Kinderheilk 13, 477 (1916)

724 WAGNER, R R · Influenza virus infection of transplanted tumors I Multiplication of a neurotropic strain and its effect on solid neoplasms Cancer Res 14, 377 (1954)

725 WALDMANN, O, u K TRAUTWEIN Die Maul und Klauenseuche nach kunstlicher und spontaner Infektion sowie nach simultaner Impfung Zbl Bakter I Orig 90, 448 (1923)

726 WALTON, M, and J L MELNICK Coxsackie virus antibody and incidence of minor illness during the summer Publ Health Rep 1953, 1167

727 WANG, CHENG I. The relation of infectious and hemagglutination titers to the adaptation of influenza virus to mice J of Exper Med 88, 515 (1948)

728 WARBURG, O, u W CHRISTIAN Isolierung und Kristallisation des Garungsfermentes Enolase Biochem Z 310, 384 (1941)

729 WARD R, and A B SABIN· The presence of poliomyelitis virus in human cases and carriers during the winter Yale J Biol Med 16, 451 (1944)

730 WARTHIN, A S Occurence of numerous large giant cells in the tonsils and pharyngeal mucosa in the prodromal stage of measles Arch of Path 11, 864 (1931)

731 WEGELIN, C Zur histologischen Diagnose der Masern Schweiz med Wschr 1937 1

732 WEINSTEIN, L, and R H MEADE The effect of the stage of gestation and number of pregnancies on susceptibility to poliomyelitis Amer J Obstetr 70, 1026 (1955)

733 WEINSTEIN, L, M L VOGEL and N WEINSTEIN A study of the relationship of the absence of tonsils to the incidence of bulbar poliomyelitis J of Pediatr 44, 14 (1954)

734 WEISSE, K, W KRUCKE u R SIEGERT Klinisch anatomische und virologisch bakteriologische Befunde bei Encephalomyelitiden nach Pockenschutzimpfung Z Kinderheilk 73, 23 (1953)

735 WENDT, J Die Kinderkrankheiten III Aufl Breslau Wien 1855

736 WENNER, H A, and C A MILLER Comparison of methods for recovering Poliomyelitis Viruses from human sources Proc Soc Exper Biol a Med 86 11 (1954)

737 WENNER H A, and J R PAUL Fatal infection with poliomyelitis virus in laboratory technicean, isolation of virus from lymph nodes Amer J Med Sci 213 9 (1947)

738 WENNER, H A, and F E RABE The recovery of virus from regional lymph nodes of fatal human cases of poliomyelitis Amer J Med Sci 222, 292 (1951)

739 WENNER, H A, and W A ZANNER Widespread distribution of poliomyelitis in households attacked by the disease Proc Soc Exper Biol a Med 66, 92 (1947)

740 WHITNEY, E Response of infant and adult mice to lymphocytic Choriomeningitis virus infection Proc Soc Exper Biol a Med 78 247 (1951)

741 WICKMAN, I Beitrage zur Kenntnis der HEINE MEDINschen Krankheit (Poliomyelitis acuta und verwandter Erkrankungen) Berlin Karger 1907

742 WILDFUHR, G Über Diphtherietoxingehalt im Patientenblut bei Diphtheria gravissima Z inn Med 2, 186 (1947)

743 WILDFÜHR, G Zur Frage des cerebralen Diphtherietodes *Z inn Med* **3**, 267 (1948)

744 WILDFÜHR, G Zur Frage der Bakteriämie im Beginn der Diphtherie *Zbl Bakter I Orig* **154**, *14* (1949)

745 WILLIAMS, A, and J LAN Hepatic necrosis in neonatal herpes simplex infection Med J Australia 1955, 392

746 WILSON, J L Relationship of tonsillectomy to incidence of poliomyelitis J Amer Med Assoc **150**, 539 (1952)

747 WILTERDINK, J B *Hepatitis infectiosa, een epidemiologische studie* Verb Inst praevent Geneesk 24 1 (1953)

748 WINDORFER, A Zur Differential Diagnose der Bornholmer Krankheit Dtsch med Wschr 1955, 1869

749 WINDORFER, A, u H SCHRICKER Über typische und rudimentare Verlaufsformen der Bornholmer Krankheit (*Dargestellt an einer Heimepidemie*) Med Klin 1954, 1069

750 WOOD, E E Brucellosis as a hazard of blood transfusion Brit Med J **4904**, 27 (1955)

751 WRIGHT, G A, and T K OWEN Poliomyelitis in mother and newborn infant *Brit Med J* **4762**, 800 (*1952*)

752 WURTZ J G Acute anterior poliomyelitis Hahneman Monthly **68**, 39 (1933)

753 WYCKOFF, R W G, O CROISSANT et P LÉPINE Etude au microscope électronique des lesions névraxiques intracellulaires causées par le virus herpétique Ann Inst Pasteur **90** *18* (1956)

754 ZENKE, U Poliomyelitis und Trauma Munch med Wschr **1939**, **1153**

755 ZINNEMAN, H H W H HALL and B J HELLER Acquired agamma globulinemia Report of three cases J Amer Med Assoc **156** 1390 (1954)

756 ZISCHINSKY H, u E HAUSMANN Parotitisprobleme (Mumpsmeningitis [Z] und die Bedeutung der Diastase bei Mumps [H]) Arch Kinderheilk **147** *244* (1953)

757 v ZSCHOCK, B Über den Nachweis des Virus der Poliomyelitis murium in heimischen Mäusezuchten Arch exper Vet Med **7**, 276 (1952)

758 ZUELZER W W and C S STULBERG Herpes simplex virus as the cause of *fulminating visceral disease and hepatitis in infancy Amer J Dis Childr* **83** *421* (1952)

759 ZURUKZOGLU, ST u H HRUSZEK Beitrag zum Problem des Herpesvirus wahrend der eruptionsfreien Periode Zbl Bakter **130** 320 (1933)

760 ZWICK, W Bornasche Krankheit und Encephalomyelitis der Tiere Handb *Viruskrh II 254* (1939)

Sachverzeichnis